

**ARTERIELLE BLUTGASANALYSEN
NACH IV.-APPLIKATION VON
FENTANYL UND SUFENTANIL**

Herbert Pfaffinger

1981

Aus der Anaesthesieabteilung (Vorstand: Prof. Dr. A.
Doenicke) der Chirurgischen Poliklinik der Universität
München (Direktor: Prof. Dr. F. Holle)

ARTERIELLE BLUTGASANALYSEN NACH

I.V.-APPLIKATION

VON FENTANYL UND SUFENTANIL

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilian Universität in München

vorgelegt von
Herbert Pfaffinger
Memmingen

1981



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. A. Doenicke
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. F. Holle
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.03.1981

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
I. EINLEITUNG	1
II. ZUR PHYSIOLOGIE DER ATMUNG	2 - 20
1. Wichtige Größen der Atmung - Ihre Definition und physiologische Bedeutung	2 - 12
a. Die Atemfrequenz (AF)	2
b. Der Sauerstoff-Partialdruck (pO_2)	2 - 3
c. Die Sauerstoffsättigung ($SO_2\%$)	4 - 6
d. Der Kohlendioxid-Partialdruck (pCO_2)	6 - 7
e. Der pH-Wert	7 - 10
f. Das Plasma-Bicarbonat	10 - 11
g. Das Standard-Bicarbonat	11
h. Der Base-Excess (BE)	11 - 12
2. Die Regulation der Atmung	12 - 20
a. Bulbäre Atemzentren und Rhythmogenese der Atmung	12 - 14
b. Die sogenannten "Atemantriebe"	14 - 18
- Formatio reticularis und "Grundatem- antrieb"	14 - 15
- Andere zentralnervöse Einflüsse	15
- Atmungswirkungen der Blutchemie	15 - 18
o Der Kohlendioxid-Partialdruck (pCO_2)	16
o Die H^+ -Ionen-Konzentration	16 - 17
o Der Sauerstoffmangel-Antrieb	17 - 18
c. Periphere und zentrale Chemorezeption	18 - 20
- Die arteriellen Chemorezeptoren	18
- Die zentrale Chemorezeption	19 - 20

III. PHARMAKOLOGISCHE GRUNDLAGEN	21 - 32
1. Allgemeine Wirkungen und Wirkungsweise von Opiaten	21 - 27
a. Rezeptortheorie der Opiate	21 - 23
b. Hauptwirkungen der Opiate	23 - 24
c. Atemdepression durch Opiate	24 - 25
d. Atemdepression durch Opiate und schlafbedingte Veränderungen der Atmung	25 - 26
e. Verhältnis von atemdepressiver und analgetischer Wirkung bei Opiaten	26 - 27
2. Fentanyl	27 - 30
3. Sufentanil	30 - 32
IV. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	33 - 82
1. Material und Methoden	33 - 46
a. Versuchspersonen	33
b. Bestimmte Größen	33 - 35
c. Meßmethoden	35 - 42
- Messung des pO_2	35 - 37
- Messung des pCO_2	37 - 39
- Messung des pH-Wertes	39 - 41
- Kontinuierliche intraarterielle Messung des pO_2	41
- Kontinuierliche transkutane Messung des pO_2	41 - 42
d. Versuchsdurchführung	42 - 44
e. Mathematische Methoden	44 - 46
2. Ergebnisse	46 - 82
a. Die Atemfrequenz (AF)	46 - 51
b. Der Sauerstoff-Partialdruck (pO_2)	51 - 57
c. Der Kohlendioxid-Partialdruck (pCO_2)	57 - 62
d. Der pH-Wert	62 - 66
e. Die Sauerstoffsättigung ($SO_2\%$)	66 - 70
f. Das Plasma-Bicarbonat	70 - 75
g. Das Standard-Bicarbonat	75 - 79
h. Der Base-Excess (BE)	79 - 82

V. DISKUSSION	83 - 86
VI. ZUSAMMENFASSUNG	87 - 88
VII. TABELLEN	89 - 98
VIII. LITERATURVERZEICHNIS	99 - 107
IX. ANHANG	108 - 109

I. EINLEITUNG

Als vor mehr als hundert Jahren Morphin in die Behandlung starker Schmerzen eingeführt wurde, eröffneten sich der Medizin dadurch neue Möglichkeiten. Mit der Einführung von Injektionsspritzen und -kanülen traten später nur mehr selten Überdosierungen und Intoxikationen auf, während sich gleichzeitig eine Reihe schwerer Nebenwirkungen herausstellte, zu denen auch die Atemdepression gehörte.

Die in der folgenden Zeit hergestellten synthetischen und halbsynthetischen Verwandten des Morphins zeigten z. T. sehr unterschiedliche Wirksamkeit und Wirkungsdauer. Für alle stark wirksamen Verbindungen fanden sich in äquianalgetischen Dosierungen jedoch keine nennenswerten Unterschiede in ihrer atemdepressiven Wirkung.

Heute steht mit Fentanyl, einem der stärksten Analgetika überhaupt, vor allem der Anästhesie ein bewährtes Mittel zur Verfügung, das im Rahmen der modernen Neuroleptanalgesie eingesetzt wird. Die starke Atemdepression durch Fentanyl macht jedoch eine Intubation und sorgfältige postoperative Überwachung notwendig.

Mit Sufentanil gibt es seit kurzem ein noch wirksameres Opiat. In dieser Arbeit soll nun anhand arterieller Blutgasanalysen dessen Wirkung auf die Atmung und den Säure-Basen-Haushalt mit der von Fentanyl verglichen werden.

II. ZUR PHYSIOLOGIE DER ATMUNG

1. Wichtige Größen der Atmung - Ihre Definition und Physiologische Bedeutung

a. Die Atemfrequenz (AF)

Unter Atemfrequenz versteht man die Häufigkeit von In- und Expiration während eines Zeitraumes von einer Minute. Unter Ruhebedingungen beträgt die Atemfrequenz beim Erwachsenen etwa 16 min^{-1} . Bei schwerer körperlicher Arbeit kann sie auf ein mehrfaches dieses Wertes ansteigen, im Schlaf liegt sie darunter.

Die Atemfrequenz ist nur ein Faktor, der in die Ventilationsgröße eingeht. Sie sagt nichts aus über die Effizienz des pulmonalen Gasaustausches, für den andere Parameter von weitaus größerer Bedeutung sind.

b. Der Sauerstoffpartialdruck (pO_2)

Nach dem Dalton'schen Gesetz ist der Druck eines Gasgemisches gleich der Summe der Partialdrücke, die die einzelnen Komponenten ausüben würden, wenn sie allein den gegebenen Gasraum ausfüllten. Diese Beziehung gilt auch für in flüssigen oder festen Medien wie z.B. Blut und Gewebe gelöste Gase.

Der alveoläre pO_2 errechnet sich nach folgender Formel:

$$pO_2 = F_{O_2} \times (pB - 47) \text{ mmHg}$$

Dabei ist F_{O_2} die fraktionelle Sauerstoffkonzentration im Alveolarraum² und pB der Barometerdruck. Da die Alveolarluft mit Wasserdampf gesättigt ist, ist eine Korrektur um

47 mmHg notwendig, entsprechend dem Sättigungsdruck des Wasserdampfes bei 37°C. Wird durch starke Hyperventilation die Zusammensetzung der Alveolarluft der von normaler Luft angenähert, so errechnet sich bei einem Luftdruck von 750 mmHg und einem Sauerstoffanteil von 21% ein maximaler alveolärer pO_2 von 140 - 150 mmHg. Bei einem normal ventilierenden, ruhenden Menschen beträgt er jedoch nur etwa 100 mmHg, da zwischen Alveolarluft und Lungenkapillarblut ein ständiger Druckausgleich der verschiedenen Atemgase erfolgt.

Der pO_2 des arteriellen Blutes ist physiologischerweise infolge arteriovenöser Kurzschlüsse und Störungen des Verhältnisses von Ventilation und Perfusion niedriger als der alveoläre pO_2 . In den Körperarterien beträgt diese Differenz etwa 10 mmHg. Sie kann bei starker körperlicher Arbeit bis auf 15 mmHg ansteigen, da dann der O_2 -Diffusionsvorgang in den alveolär-arteriellen Druckausgleich limitierend eingeht.

Derartige Einflüsse lassen individuelle Tagesschwankungen des arteriellen pO_2 von 10 - 20 mmHg zu. Sie drücken sich auch in seiner Abhängigkeit von Körpergewicht und Alter aus. Nach Geisler und Rost (24) besteht für den arteriellen pO_2 folgende Altersabhängigkeit: $pO_2 = 100,66 - 0,39 \times \text{Alter in Jahren}$. Andere Untersucher kamen zu ähnlichen Ergebnissen.

Wenngleich hiermit große Schwierigkeiten, einen Normwert des arteriellen pO_2 zu bestimmen, festgestellt werden müssen, so hat es sich in der Praxis meist als ausreichend erwiesen, einen "normalen" pO_2 von etwa 90 mmHg anzunehmen.

Eine ernste Hypoxämie beginnt bei etwa 50 - 60 mmHg. Als Ursache liegt meist eine Ventilationsminderung vor.

c. Die Sauerstoffsättigung ($SO_2\%$)

Die Versorgung der peripheren Gewebe mit Sauerstoff ist abhängig von der Durchblutung bzw. dem Herz-Zeit-Volumen sowie dem Gehalt des Blutes an physikalisch gelöstem und chemisch an Hämoglobin gebundenem Sauerstoff. Die Abhängigkeit des Sauerstoffgehaltes des Blutes vom arteriellen pO_2 zeigt sich in der sogenannten "Sauerstoff-Bindungskurve". (Abb. 1)

Der physikalisch gelöste Sauerstoff fällt praktisch nicht ins Gewicht. Bei einer Löslichkeit von 0,003 Vol%/mmHg in Blut von $37^{\circ}C$ ergibt sich bei einem mit 150 mmHg als maximal angenommenen pO_2 ein Sauerstoffgehalt von nur 0,45 Vol%.

Der chemisch gebundene Sauerstoff nimmt mit dem arteriellen pO_2 rasch zu, wobei die Affinität des Hämoglobins zum Sauerstoff-Molekül umso größer wird, je mehr Sauerstoff bereits gebunden ist. Bei einem arteriellen pO_2 von 150 mmHg erreicht er mit 20 Vol% einen Maximalwert.

Da Hämoglobin Sauerstoff in stöchiometrischem Verhältnis (1,38 ml O_2 /1g Hb) bindet, ist der Sauerstoffgehalt des Blutes von dessen Hämoglobingehalt abhängig.

Ein relatives Maß für die Sauerstoff-Transportfunktion des Blutes ist die Sauerstoffsättigung, die den prozentualen Anteil von oxygeniertem Hämoglobin am Gesamt-Hämoglobin angibt. Sie berücksichtigt weder den Hämoglobingehalt des Blutes noch den physikalisch gelösten Sauerstoff. Bei- des darf jedoch unter normalen Umständen durchaus vernachlässigt werden.

Unter physiologischen Bedingungen besteht in der Regel mit 95 - 97% eine vollständige Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes.

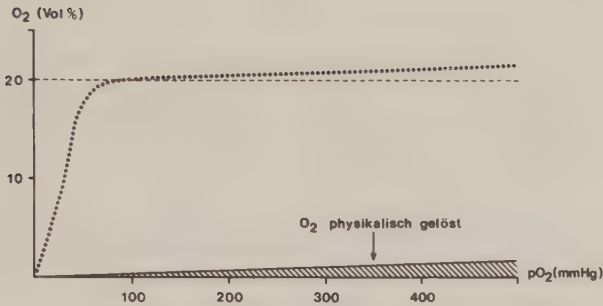


Abb. 1: Die Sauerstoff-Bindungskurve als Beziehung zwischen der gesamten Sauerstoff-Konzentration (Vol%) und dem Sauerstoff-Partialdruck (mmHg). (nach J. Piiper)

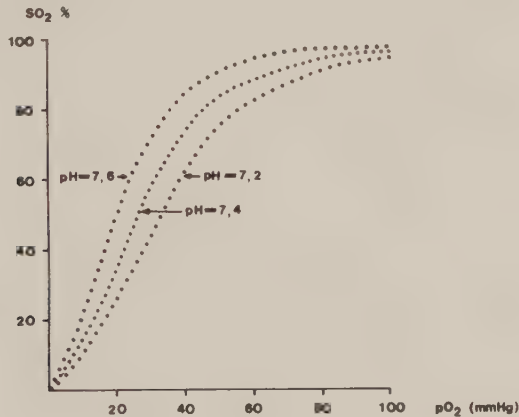


Abb. 2: Der Einfluß des pH-Wertes auf die Sauerstoff-Bindungskurve. Beziehung zwischen Sauerstoffsättigung (%) und Sauerstoff-Partialdruck (mmHg) bei verschiedenen pH-Werten. Veränderungen des pH-Wertes werden oft verursacht durch entsprechende Veränderungen des Kohlendioxid-Partialdruckes. (nach J. Piiper)

Der gleichzeitig im Blut herrschende pH-Wert und/oder $p\text{CO}_2$ beeinflussen deutlich die Sauerstoffsättigung. (Abb. 2)

Durch den Bohr-Effekt verschiebt sich bei einer Abnahme des pH-Wertes und/oder Zunahme des Kohlendioxidpartialdruckes die Sauerstoff-Bindungskurve nach rechts und unten. Dies bedeutet, daß für dieselbe Sauerstoffsättigung jetzt ein höherer Sauerstoffpartialdruck notwendig ist, oder umgekehrt bei gleichbleibendem Sauerstoffpartialdruck sinkt die Sauerstoffsättigung. Im Falle einer Hypoventilation wird also die mit der Hypoxämie gleichzeitig auftretende Hyperkapnie und Azidose die Sauerstoffversorgung zusätzlich beeinträchtigen.

Insgesamt ist die Sauerstoffsättigung besonders im stark hypoxämischen Bereich ein empfindlicher Meßwert, da die Sauerstoff-Bindungskurve bei Werten des arteriellen $p\text{O}_2$ unter etwa 60 mmHg wesentlich steiler verläuft als im Bereich des normalen arteriellen $p\text{O}_2$, in dem relative große Veränderungen des $p\text{O}_2$ nur geringe Veränderungen der Sauerstoffsättigung bewirken.

d. Der Kohlendioxid-Partialdruck $p\text{CO}_2$

Der $p\text{CO}_2$ normaler Luft ist außerordentlich gering, da die fraktionelle Kohlendioxid-Konzentration nur 0,03% beträgt.

In der Alveolarluft, die mit dem Lungenkapillarblut in ständigem Konzentrationsausgleich begriffen ist, liegt der Kohlendioxidanteil mit 5-6% deutlich höher. Analog zum $p\text{O}_2$ errechnet sich daraus ein alveolärer $p\text{CO}_2$ von etwa 40 mmHg.

Der arterielle $p\text{CO}_2$ unterscheidet sich praktisch nicht vom alveolären, da für den alveolär-kapillären $p\text{CO}_2$ -Ausgleich aufgrund der im Vergleich zu Sauerstoff 20 mal größeren Diffusionsleitfähigkeit kein wesentliches Diffusionshinder- nis besteht, und zudem venöse Beimischungen wegen der im

Vergleich zur O_2 -Bindungskurve sehr steil verlaufenden CO_2 -Bindungskurve vernachlässigt werden können.

Der Normbereich des pCO_2 umfaßt Werte von 35 - 45 mmHg. Werte darüber werden als Hyperkapnie bezeichnet mit einer kritischen Grenze bei etwa 70 mmHg. Ein solcher Anstieg des pCO_2 ist meist durch eine Ventilationsminderung bedingt.

Die Beziehung zwischen Ventilationsgröße und pCO_2 findet ihren Ausdruck in der sog. "ventilatorischen Hyperbel". Dabei zeigt sich, daß im physiologisch wichtigen Bereich geringe Ventilationsänderungen schon zu relativ großen Veränderungen des pCO_2 führen. Der veränderte pCO_2 wirkt jedoch über das Atemzentrum hemmend auf die auslösende Ventilationsänderung und begrenzt deren Wirkung. (Abb. 3)

Die Transporteigenschaften des Blutes lassen sich für CO_2 ähnlich wie für O_2 als CO_2 -Bindungskurve darstellen. (Abb. 4)

Trotz im Vergleich zu O_2 20 mal höherer Löslichkeit von CO_2 in Blut (0,065 Vol%/mmHg), spielt auch hier das physikalisch gelöste CO_2 nur eine untergeordnete Rolle.

Der größte Teil wird in chemisch reversibler Bindung transportiert: Zum einen als Bicarbonat in Plasma und Erythrozyten unter Mitwirkung des Hämoglobins als Puffer. Zum anderen in geringerem Umfang als Carbamino-Hämoglobin.

e. Der pH-Wert

Der pH-Wert ist der negative dekadische Logarithmus der H^+ -Ionen-Konzentration. Er beträgt im Blut etwa 7,40. Abweichungen von mehr als 0,05 Einheiten nach oben oder un-

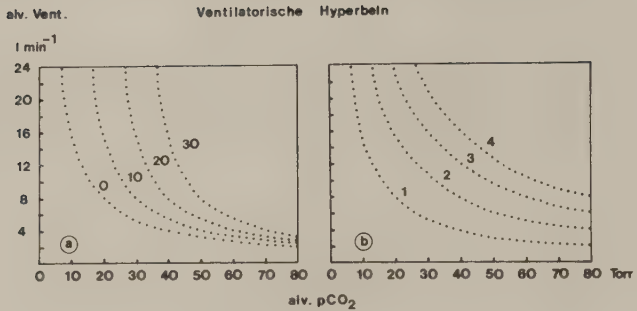


Abb. 3: Ventilatorische Hyperbeln als Beziehung zwischen alveolarem Kohlendioxid-Partialdruck und alveolarer Ventilation bei primärer Veränderung der alveolaren Ventilation und konstantem inspiratorischem Kohlendioxid-Partialdruck.

- a) Variation des inspiratorischen Kohlendioxid-Partialdruckes (0-30); konstante Kohlendioxid-Abgabe
 b) Variation der Kohlendioxid-Abgabe (1-4); konstanter inspiratorischer Kohlendioxid-Partialdruck

(nach H.H. Loeschke)

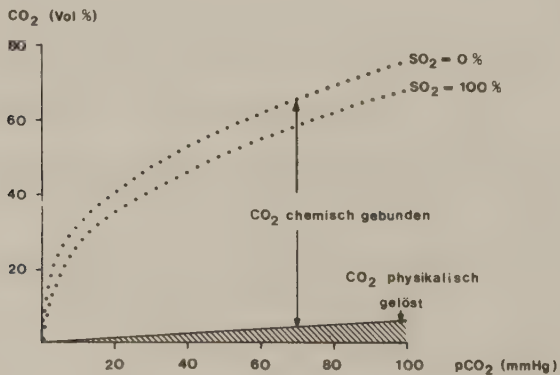


Abb. 4: Die Kohlendioxid-Bindungskurve des Blutes. Beziehung zwischen der gesamten Kohlendioxid-Konzentration (Vol%) und dem Kohlendioxid-Partialdruck (mmHg) bei fehlender und vollständiger Sauerstoffsättigung. (nach J. Piiper)

ten werden als Alkalose bzw. Azidose bezeichnet.

Da im Stoffwechsel laufend Säuren und Basen gebildet werden und Kohlendioxid als Atemgas und Stoffwechselprodukt in wässriger Lösung eine schwache Säure ist, sind im Blut verschiedene Puffersysteme vorhanden, die unter weitgehender Konstanthaltung des pH-Wertes die anfallenden sauren und basischen Valenzen neutralisieren. Die wichtigsten Puffer des Blutes sind das Kohlendioxid/Bicarbonat-Puffersystem im Plasma und in den Erythrozyten, das Hämoglobin in den Erythrozyten, sowie weniger bedeutsam die Plasmaproteine und die intrazellulären Phosphate.

Die Beziehung zwischen dem Kohlendioxid/Bicarbonat-Puffersystem, das Säure-Basen-Haushalt und Atmung verknüpft, und dem pH-Wert zeigt sich in der Henderson-Hasselbalch'schen Gleichung:

$$\text{pH} = \text{pK}_s + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{\text{CO}_2} \quad \text{oder} \quad \text{pH} = \text{pK}_s + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{a \times \text{pCO}_2}$$

Dabei ist $\text{pK}_s = 6,1$ und $a = 0,0301 \frac{\text{mmol/l}}{\text{mmHg}}$

Aus dieser engen Verbindung zwischen Säure-Basen-Haushalt und Atmung ergibt sich ferner, daß sich Störungen der Atmung auf den Säure-Basen-Haushalt und umgekehrt Störungen des Säure-Basen-Haushalts auf die Atmung auswirken.

Steigt bei einer effektiven alveolären Hypoventilation der alveoläre und arterielle pCO_2 , so kommt es gleichzeitig zu einer Erhöhung der Plasma-Bicarbonat-Konzentration, da die H^+ -Ionen der dissoziierenden Kohlensäure an die Plasmaproteine und besonders an das Hämoglobin gebunden werden. Diese Erhöhung des Bicarbonats reicht jedoch im Falle der respiratorischen Azidose nicht aus, das Verhältnis Bicarbonat/Kohlendioxid konstant zu halten, so daß der pH-Wert sinkt.

Durch Steigerung der renalen Säureausscheidung bzw. der tubulären Bicarbonatrückresorption versucht der Organismus das Bicarbonat zu erhöhen und damit den obigen Quotienten und das pH zu normalisieren. Dieses renale Kompensationsvermögen arbeitet sehr langsam, während sich die respiratorische Störung außerordentlich schnell entwickeln kann.

Bei einer metabolischen Azidose, wie sie z.B. durch vermehrte Milchsäurebildung bei Arbeit oder in Hypoxie auftreten kann, sinkt die Plasma-Bicarbonat-Konzentration und mit ihr das Verhältnis Bicarbonat/Kohlendioxid und das pH. Kompensatorisch erfolgt hier eine alveoläre Hyperventilation, die durch Erniedrigung des $p\text{CO}_2$ obigen Quotienten und das pH zu normalisieren versucht. Eine solche respiratorische Kompensation erfolgt wesentlich rascher als eine renale Kompensation bei primär respiratorischen Störungen.

f. Das Plasma-Bicarbonat

Durch Umwandlung der Henderson-Hasselbalch'schen Gleichung ergibt sich die aktuelle Plasma-Bicarbonat-Konzentration aus folgender Beziehung:

$$\text{HCO}_3^- = \text{antilog} (\text{pH} - \text{pK}_s) \times a \times p\text{CO}_2$$

($\text{pK}_s = 6,1$; $a = 0,0301$)

Unter normalen Bedingungen mit einem $p\text{CO}_2$ von 40 mmHg und einem pH-Wert von 7,4 errechnet sich daraus eine Bicarbonat-Konzentration im arteriellen Plasma von 24 mval/l. Der Normbereich umfaßt Werte von 20 - 28 mval/l.

Die aktuelle Plasma-Bicarbonat-Konzentration gibt Auskunft über den augenblicklichen Zustand des CO_2 /Bicarbonat-Puffersystems, und zwar als Ergebnis sowohl respiratorischer wie metabolischer Einflüsse auf das Säure/Basen-Gleichgewicht. Es ist erhöht bei jeder Art von Azidose und ernie-

drigt bei allen Alkalosen.

g. Das Standard-Bicarbonat

Das Standard-Bicarbonat ist die Bicarbonat-Konzentration in arteriellem Plasma unter Standardbedingungen, d.h. bei einer Temperatur von $t = 37^{\circ}\text{C}$, einem Kohlendioxid-Partialdruck von $p\text{CO}_2 = 40 \text{ mmHg}$ und vollständiger Sauerstoffsättigung des Hämoglobins. Da im arteriellen Blut normalerweise diese Bedingungen erfüllt sind, entspricht der Normbereich des Standard-Bicarbonat dem des Plasma-Bicarbonat.

Das Standard-Bicarbonat ist bei akuten respiratorischen Störungen primär unverändert, bei einer metabolischen Azidose jedoch vermindert und bei einer metabolischen Alkalose erhöht.

h. Der Base Excess

Der Base Excess, der je nach Vorzeichen einen Basenüberschuß oder ein Basendefizit bedeutet, ist gleich der Zugabe von H^+ - bzw. OH^- -Ionen, die erforderlich ist, um unter Standardbedingungen zum $\text{pH} = 7,4$ zurückzuführen. Er bezeichnet die Abweichung der Buffer Base vom Normwert.

Unter Buffer Base versteht man die Summe von Bicarbonat und negativ geladenen Gruppen, d.h. von dissoziierten Säuregruppen des Hämoglobins und der Plasmaproteine unter Standardbedingungen ($p\text{CO}_2 = 40 \text{ mmHg}$, $t = 37^{\circ}\text{C}$, vollständige O_2 -Sättigung des Hb).

Der Normwert der Buffer Base beträgt bei einem Hb von 15 g% 48 mval/l. Veränderungen des Hb um $\pm 5 \text{ g\%}$ führen zu einer gleichgerichteten Veränderung desselben um $\pm 2,1 \text{ mval/l}$. Die Normgrenzen für den Base Excess betragen $\pm 5 \text{ mval/l}$.

Buffer Base und Base Excess geben Auskunft über den Zustand der Gesamtheit der Puffer im Vollblut, bzw. deren metabolisch bedingte Veränderungen.

2. Die Regulation der Atmung

Zwischen Atmung, Stoffwechsel und Säure-Basen-Haushalt besteht eine außerordentlich enge Verbindung und starke gegenseitige Beeinflussung. Da für das normale Funktionieren aller Lebensvorgänge eine große Konstanz des inneren Milieus - besonders des pH-Wertes - erforderlich ist, und außerdem ein dem Stoffwechsel entsprechender Transport und Austausch der Atemgase gewährleistet sein muß, spielt die entsprechende Anpassung der Atmung, als einem relativ leicht und rasch veränderbarem Glied, eine wichtige Rolle. Im Grunde wird also eigentlich nicht die Atmung reguliert, vielmehr ist die Atmung Hilfsmittel, um andere Größen im Organismus zu steuern. International hat sich jedoch dafür die Bezeichnung "Atmungsregulation" eingebürgert.

Insgesamt muß festgestellt werden, daß es heute noch keine allgemein anerkannte zusammenfassende Theorie der Regulation der Atmung gibt. In der folgenden Darstellung wird deshalb ohne Beachtung sich z. T. widersprechender Einzelergebnisse nur eine Zusammenfassung der wahrscheinlichsten Zusammenhänge gegeben.

a. Bulbäre Atemzentren und Rhythmogenese der Atmung

Für eine geordnete Atemtätigkeit ist eine gut koordinierte, rhythmische Kontraktion verschiedener Muskelgruppen notwendig, die ihrerseits eine übergeordnete zentrale Stelle erfordert, in der diese Koordination erfolgt oder der Anstoß zur Aktivität überhaupt erst entsteht. Dies geschieht im sogenannten "Atemzentrum".

Im unteren Hirnstamm gibt es zwei alternierend tätige Grup-

pen von Neuronen, die als inspiratorische und expiratorische Neurone bezeichnet werden. Vor allem beidseits in der lateralen *Formatio reticularis* findet sich eine geschlossene respiratorisch aktive Zellsäule, die die motorischen Hirnnervenkerne des *Nucleus ambiguus dorsomedial* begleitet. In ihrem oberen Anteil befinden sich inspiratorische, in ihrem unteren Anteil expiratorische Neurone. Ein zweites geschlossenes, jedoch rein inspiratorisch tätiges Zellgebiet findet sich rostralateral des *Obex* unmittelbar ventrolateral des *Tractus solitarius*. (Abb. 5)

Die Neurone der jeweiligen Gruppe sind miteinander fördernd, mit denen der Gegengruppe hemmend verbunden. Die fördernden Verbindungen führen zu wiederholten Entladungen, wenn die Aktivität der entsprechenden Zellgruppe einmal begonnen hat. Durch diese Entladungen aktivierte Hemmneurone führen mit fortschreitender Entladungssalve zur Begrenzung und zum Aufhören der Salven. Durch Fortfallen der antagonistischen Hemmung kann dann die Aktivität der Gegengruppe beginnen. Die Entstehung dieses Wechselspiels erfordert eine gewisse Mindestaktivität in der *Formatio reticularis*.

Wenn auch in der *Medulla oblongata* allein ein Atemrhythmus erzeugt werden kann, so bedarf jedoch der wohlkoordinierte Ablauf der Atembewegungen um eine normale Atemmittellage herum der zusätzlichen Mitwirkung tonusregulierender Zellgruppen in der *Pons*. Im unteren Ponsbereich finden sich überwiegend inspiratorisch-expiratorische Übergangsneurone, die den inspiratorischen Tonus erhöhen und mit dem sogenannten "apneustischen Atemzentrum" in Verbindung gebracht werden. Im oberen Ponsbereich hingegen gibt es vornehmlich expiratorisch-inspiratorische Übergangsneurone, die den inspiratorischen Tonus hemmen und dem sogenannten "pneumotaktischen Atemzentrum" zugerechnet werden.

Ähnlich tonusregulierend wie diese Zentren in der *Pons* wir-

ken die über vagale Afferenzen vermittelten Hering-Breuer'schen Reflexe, die in der Nähe der sensiblen Endkerne des Tractus solitarius umgeschaltet werden. Lungendehnung führt zur Hemmung, Entblähung der Lungen zu Verstärkung der Inspiration. Die Inspirationshemmung tritt jedoch erst bei mäßigen Graden der Lungendehnung auf, während bei geringer Lungendehnung die Inspiration verstärkt wird. Insgesamt handelt es sich hier um eine zusätzliche extrazentrale Sicherung sowohl zur Inspirationsentfaltung als auch zu ihrer Begrenzung.

Von der inspiratorischen Zellgruppe gehen Efferenzen zu den inspiratorischen Motoneuronen im Vorderhorn des Rückenmarks. Die expiratorische Zellgruppe innerviert z. T. die expiratorischen Motoneurone, zum größten Teil hemmt sie phasisch die inspiratorische Zellgruppe im Hirnstamm und auch deren inspiratorische Motoneurone im Rückenmark. Ferner wird eine reziproke Hemmung zwischen den spinalen in- und expiratorischen Neuronen vermutet.

b. Die sogenannten "Atemantriebe":

Da die Atemtätigkeit ständig den verschiedensten Einflüssen unterliegt, stellt sich die Frage nach den für die Ventilationsanpassung verantwortlichen Faktoren und deren Gewicht, sowie dem "Atemantrieb" überhaupt, d. h. auch für die sogenannte "Ruheatmung".

- Formatio reticularis und "Grundatemantrieb":

Die respiratorisch aktiven Gebiete des Hirnstammes stellen ein spezialisiertes Teilsystem der Formatio reticularis dar, das über die zusätzliche Fähigkeit zur Rhythmusbildung verfügt. Da die Formatio reticularis in außerordentlich vielfältigen Verbindungen zu anderen Teilen des ZNS steht, wirken auf sie die Afferenzen vieler somatischer und vege-

tativer Rezeptoren ein. Die Vielzahl unspezifischer, nicht rückgekoppelter Antriebe z. B. durch Schmerz-, Temperatur-, pressorezeptorische und hormonelle Reize, die in der Formatio reticularis zusammenlaufen, führen zur Ausbildung eines allgemeinen Grunderregungszustandes, der aller Wahrscheinlichkeit nach für die Rhythmusbildung und zentrale Atemautomatie notwendig ist. Diese Beziehungen der Atemtätigkeit zur Reticularisfunktion finden ihren Ausdruck z.B. auch in dem engen Zusammenhang zwischen Ventilationsgröße und Wachheitsgrad. So ist die Kohlendioxidwirkung stark von der Höhe der "Grundantriebe" abhängig. Andererseits wird die Rolle der chemischen, rückgekoppelten Antriebe umso größer, je stärker der unspezifische "Grundantrieb" abgeschwächt ist.

- Andere zentralnervöse Einflüsse:

Die Verbindungen der Formatio reticularis auch mit höheren Ebenen des ZNS erklären, daß ein im allgemeinen unbewußt und auch im Schlaf automatisch ablaufender Vorgang wie die Atmung willkürlich beeinflußt werden kann, jedenfalls in durch Abweichungen der Blutchemie gesteckten Grenzen. So wurden direkte Einflüsse des motorischen und prämotorischen Kortex, aber auch Effekte aus tätiger Muskulatur und bewegten Extremitäten nachgewiesen. Einflüsse des limbischen Kortex zeigen sich in respiratorischen und anderen vegetativen Begleiterscheinungen emotionaler Verhaltensweisen. In bestimmten Gebieten des lateralen und hinteren Hypothalamus nimmt vermutlich die Arbeitsumstellung von Atmung und Kreislauf ihren Anfang, und wird von dort an die bulbären Zentren weitergeleitet.

- Atmungswirkungen der Blutchemie:

Aus dem engen Zusammenhang zwischen Atmung, Stoffwechsel und Säure-Basen-Haushalt und deren gegenseitige Beeinflussung

sung wurde lange Zeit geschlossen, daß die Veränderungen von $p\text{CO}_2$, pH und $p\text{O}_2$ im sie verbindenden Medium Blut die Atemreize überhaupt seien. Tatsächlich aber spielen diese rückgekoppelten chemischen Antriebe weder bei der Ruheatmung noch bei der Ventilationsanpassung an körperliche Arbeit die entscheidende Rolle. Sie greifen vielmehr dann regulierend ein, wenn andere Mechanismen der Ventilationsanpassung inadäquat sind oder zusätzliche Atemantriebe wirksam werden, die nicht den Stoffwechselbedürfnissen entsprechen. Eine entscheidende Rolle kommt ihnen beim Ausgleich von Störungen des Säure-Basen-Haushalts zu.

Kohlendioxid-Partialdruck:

Eine Erhöhung des $p\text{CO}_2$ führt über die Aktivierung sowohl inspiratorischer wie expiratorischer Hirnstamm-Neurone zu einer Erhöhung der Atemtiefe und der Atemfrequenz. Diese vermehrte Ventilation wirkt dem erhöhten $p\text{CO}_2$ entgegen. Während eine Steigerung des $p\text{CO}_2$ um 1 mmHg zu einer Ventilationssteigerung von etwa 2,5 - 4,5 l/min. führt, erfolgt bei hohen CO_2 -Drücken und -Konzentrationen eine Lähmung des Atemzentrums.

Die Wirkung eines erhöhten $p\text{CO}_2$ setzt erst oberhalb eines bestimmten Schwellenwertes ein, der meist etwa 1 mmHg unter dem Ruhewert des $p\text{CO}_2$ liegt. Wie bereits erwähnt, sinkt die CO_2 -Schwelle mit steigendem Wachheitsgrad.

H^+ -Ionen-Konzentration:

Eine Erhöhung der H^+ -Ionen-Konzentration des Blutes führt zu einer Ventilationssteigerung, ihr Abfall zu einer Ventilationsverminderung. Die Ventilationsänderung wirkt über eine Veränderung des $p\text{CO}_2$ der Änderung der H^+ -Ionen-Konzentration entgegen. Trotz der engen Beziehungen zwischen $p\text{CO}_2$ und pH-Wert sind beide im Prinzip voneinander unabhängige Atemantriebe.

Bei konstantem $p\text{CO}_2$ beträgt die Ventilationssteigerung 2 l/min. bei einer Verminderung des pH-Wertes um 0,01. Die Atmung ist also sehr sensibel auf kleinste pH-Änderungen.

Andererseits rechnet man beim CO_2 -Antrieb mit einem reinen $p\text{CO}_2$ -Anteil von ca. 60%. Die CO_2 -bedingte pH-Änderung geht mit etwa 40% in die Ventilationsänderung ein.

O_2 -Mangel-Antrieb:

Ein Abfall des $p\text{O}_2$ führt zu einer Ventilationssteigerung. Diese Ventilationssteigerung ist zunächst gering und wird deutlich erst unterhalb eines Wertes von etwa 50 mmHg. Dieses Verhalten tritt bei äußerem O_2 -Mangel auf, stellt jedoch nicht die isolierte Wirkung des $p\text{O}_2$ dar. Da bei der O_2 -bedingten Ventilationssteigerung der $p\text{CO}_2$ sinkt, wird der CO_2 -Antrieb geringer. Dadurch wird der ventilationssteigernde Effekt des O_2 - Mangels teilweise kompensiert. Betrachtet man dagegen den isolierten O_2 -Mangelantrieb, so zeigt sich, daß schon geringe Änderungen des $p\text{O}_2$ zu einer Erhöhung der Ventilation führen.

Ähnlich wie beim $p\text{CO}_2$ gibt es für den $p\text{O}_2$ einen Schwellenwert, bei dessen Unterschreiten erst der O_2 -Mangelantrieb einsetzt. Diese O_2 -Schwelle liegt mit etwa 150 mmHg über dem normalen Ruhewert des $p\text{O}_2$. Der damit gegebene Anteil des O_2 -Mangelantriebs an der Ruheatmung beträgt etwa 10 - 15 %. Dieser Anteil kann erheblich steigen, wenn andere Antriebe abgeschwächt sind.

Durch gewisse Schlaf-, Betäubungs- und Schmerzmittel wird die CO_2 -Empfindlichkeit erheblich herabgesetzt. Im äußersten Fall kann die Atmungsreaktion auf CO_2 sogar vollständig ausfallen. Da das Atemzentrum in solchen Fällen noch auf chemorezeptorische Afferenzen reagiert, wird die At-

mung dann allein oder zu einem überwiegenden Teil durch den O_2 -Mangel-Reiz getragen.

c. Periphere und zentrale Chemorezeption:

Die Veränderungen der Blutchemie können nur dann zu Veränderungen der Atemtätigkeit führen, wenn im Körper für pO_2 , pCO_2 und pH sensible Strukturen vorhanden sind. Solche Strukturen gibt es einmal im arteriellen Blutkreislauf, zum anderen direkt im Stammhirn.

- Arterielle Chemorezeptoren:

Die arteriellen Chemorezeptoren liegen am Aortenbogen und in der Karotidengabel in Form sogenannter "Glomera". Sie werden erregt durch Erniedrigung des pO_2 und die Erhöhung des pCO_2 sowie der H^+ -Ionen-Konzentration. Die Afferenzen des Glomus aorticum und Glomus caroticum treten mit den Wurzeln des N. Vagus und des N. Glossopharyngicus in den Hirnstamm ein. Dort rufen sie Allgemeinwirkungen im Sinne einer Aktivierung hervor, die weit über die Beeinflussung der Atmung hinausgehen.

Während der O_2 -Mangelantrieb ausschließlich über Reflexe der peripheren Chemorezeptoren wirkt, sind die Atmungseffekte des pCO_2 und der H^+ -Ionen-Konzentration im wesentlichen durch die zentrale Chemorezeption vermittelt.

Der Anteil der arteriellen Chemorezeptoren am normalen pCO_2 - und pH-Atemantrieb hängt stark vom gleichzeitig herrschenden pO_2 ab: er ist gering bei hohem pO_2 , nimmt aber im O_2 -Mangel deutlich zu. Umgekehrt wird die erregende Wirkung des O_2 - Mangels durch einen hohen pCO_2 bzw. niedrigen pH-Wert verstärkt. Im Hinblick auf den pCO_2 - und pH-Atemantrieb spielen die arteriellen Chemorezeptoren eine wesentliche Rolle bei der respiratorischen Kompensation metabolischer Störungen.

- Zentrale Chemorezeption:

Die zentrale Chemorezeption spielt wahrscheinlich die entscheidende Rolle für die Atemwirkungen des arteriellen pCO_2 und pH. Soweit diese betroffen ist, wird heute allgemein in modifizierter Form die " H^+ -Ionen-Theorie nach Winterstein" anerkannt. Sie besagt, daß zentral eine einheitliche Chemorezeption für H^+ -Ionen vorliegt und auch CO_2 dort nur über die Bildung von H^+ -Ionen atmungssteigernd wirkt.

Die Atmung ist jedoch keine einheitliche Funktion des arteriellen pH-Wertes. Die zentrale Chemorezeption muß deshalb an einer Stelle gelegen sein, deren pH-Wert zwar durch den arteriellen pCO_2 beeinflusst wird, aber vom arteriellen pH-Wert verschieden ist. Diese Stelle muß sich also mit dem arteriellen pCO_2 in anderer Weise ins Gleichgewicht setzen als mit dem arteriellen Bicarbonat, da die H^+ -Ionen-Konzentration durch das Verhältnis von Kohlendioxid- und Bicarbonat-Konzentration bestimmt wird. Diese Voraussetzungen werden von einer Lokalisation auf der Liquor-seite der sogenannten "Blut-Hirn-Schranke" erfüllt, durch die Kohlendioxid wegen seiner hohen Lipidlöslichkeit wesentlich rascher diffundiert als das geladene Bicarbonat-Anion. Da andererseits der pCO_2 des Liquors dem des hirnvenösen Blutes entspricht, legt auch die Tatsache, daß Ventilationsänderungen eher dem hirnvenösen als dem arteriellen pCO_2 folgen, eine liquorseitig gelegene zentrale Chemorezeption nahe.

Tatsächlich wurde als wahrscheinlicher Ort der zentralen Chemorezeption ein chemosensibles Areal an der Ventral-seite der Medulla oblongata in der Nähe der Austrittsstellen der Hirnnerven VIII-XII gefunden, dessen eigentlich empfindliche, bisher noch nicht genauer identifizierte

Strukturen sehr oberflächlich liegen und damit in enger Verbindung mit dem Liquor stehen.

Die unterschiedliche Diffusionsgeschwindigkeit von Kohlendioxid und Ionen durch die Blut-Hirn-Schranke hat zur Folge, daß die zentrale Chemorezeption auf respiratorische Störungen, d.h. Änderungen des $p\text{CO}_2$ rascher und genauer reagiert als auf metabolische Störungen.

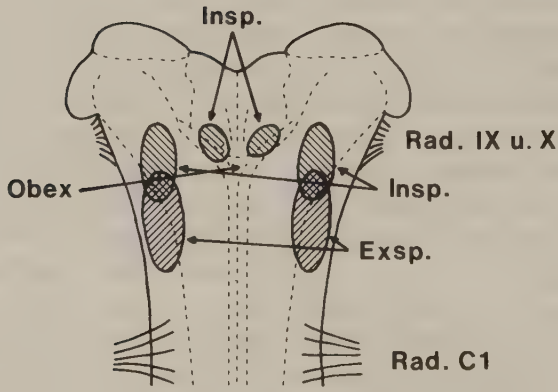


Abb. 5: Die anatomische Lage inspiratorischer (Insp.) und expiratorischer (Exsp.) Neurone in der Aufsicht auf die Medulla oblongata der Katze. (nach H. P. Koepchen)

III. Pharmakologische Grundlagen

1. Allgemeine Wirkungen und Wirkungsweise von Opiaten

a. Rezeptortheorie der Opiate:

Nach der Darstellung des Morphins durch Sertürner 1803 und der darauffolgenden Analyse weiterer Opiate, wurde 1939 von Eisleb und Schaumann Pethidin als erstes synthetisches, stark wirksames Analgetikum eingeführt. Eine große Fülle von Substanzen folgte, die trotz z.T. großer chemischer Unterschiede alle dieselben morphinähnlichen Wirkungen hervorriefen.

Die Gleichartigkeit der Effekte legte den Schluß nahe, daß über einen spezifischen Rezeptor auf molekularer Ebene als gemeinsamen pharmakologischen Angriffspunkt diese Wirkungen vermittelt werden.

Dies erforderte andererseits eine gemeinsame aktive Struktur in den Molekülen dieser Pharmaka, die diesen Rezeptor selektiv beeinflussen kann. Tatsächlich kann heute aufgrund sorgfältiger, vergleichender Untersuchungen von Opiaten eine Reihe von Anforderungen an die molekulare Struktur morphinartig wirkender Substanzen gestellt werden (17). Folge derartiger Überlegungen war nicht zuletzt die Synthese von Fentanyl (34). Insgesamt ist die spezifische sterische Anordnung des aktiven Zentrums der Opiate von so großer Bedeutung, daß z.B. von den optischen Isomeren des Morphins nur die linksdrehende D-Konfiguration biologisch wirksam ist (17, 58). (Abb. 6)

Seit es Pert und Synder 1973 erstmals gelang, spezifische Rezeptoren für Morphin im Gehirn direkt nachzuweisen, und besonders hohe Rezeptorkonzentrationen im periaquädukta- len Grau des Mittelhirns, im limbischen System und der

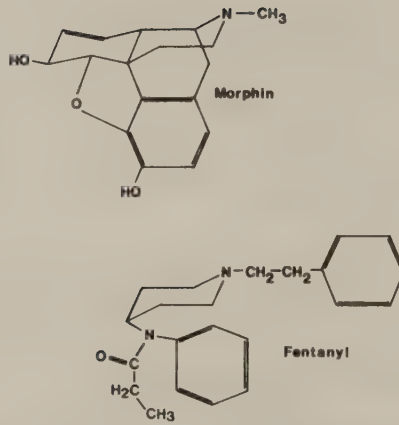


Abb. 6: Strukturbild von Morphin und Fentanyl

Substantia gelatinosa des Rückenmarks gefunden wurden, kann es kaum mehr Zweifel daran geben, daß die Hauptwirkungen der Opiate durch die Beeinflussung dieser Rezeptoren im ZNS entstehen. (58)

b. Hauptwirkungen der Opiate:

Mit der Bindung des Pharmakons an den Rezeptor ändert sich dessen Funktionszustand. Dadurch kommt es wahrscheinlich zu einer Dämpfung repetitiver Erregungsvorgänge in den neuronalen Strukturen. Eine Hemmung inhibitorischer Neurone könnte die z.T. beobachtbaren zentral erregenden Wirkungen dieser Substanzen erklären. Insgesamt erfolgt eine Dämpfung vieler polysynaptischer Schutzreflexe und deren psychischen Korrelats. (19)

Diese Wirkungsweise ist allen Opiaten gemeinsam. Die einzelnen Substanzen unterscheiden sich zwar aufgrund unterschiedlicher Pharmakokinetik, Rezeptoraffinität und Stärke der Rezeptorbeeinflussung (intrinsic activity), in Dosierung, Wirkungsstärke und Wirkungsdauer, nicht jedoch im Grundsätzlichen (42).

Therapeutisch wichtigster Effekt ist die Analgesie. Sie beruht aller Wahrscheinlichkeit nach auf einer Beeinflussung der thalamokortikalen Projektionen zu den Assoziationsarealen (19). Die Einflüsse der Opiate am limbischen System vermindern die affektive Reaktion auf Schmerzreize und erhöhen die Schmerztoleranz ohne die Wahrnehmungsschwelle für diese Reize zu verändern (25).

In diesem Zusammenhang ist auch die sedativ-hypnotische Wirkung der Opiate von Bedeutung. Sie ist schon in den üblichen therapeutischen Dosen von 10 mg Morphin deutlich. Höhere Dosen führen bis zu narkoseähnlichen Zuständen (19).

Wichtigste unerwünschte Wirkung der Morphine ist neben der Erzeugung physischer und psychischer Abhängigkeit die Depression der Atmung, auf die bereits 1924 von Cohen und Mc Guigan hingewiesen worden war (52).

c. Atemdepression durch Opiate:

Die Atemdepression nach Gabe von Opiaten ist bereits in Dosen erkennbar, die zu gering sind, um Schlaf oder Störungen des Bewußtseins hervorzurufen. So zeigt sich bereits bei 2-4 mg Morphin eine gewisse Wirkung. Mit steigender Dosis nimmt die Atemdepression zu; ab etwa 50 mg Morphin ist die Atmung stark beeinträchtigt, und bei einer Morphinvergiftung ist der letale Ausgang praktisch immer auf einen Atemstillstand zurückzuführen. (19, 25)

Die opiatbedingte Atemdepression ist auf eine direkte Beeinflussung des Atemzentrums im Hirnstamm zurückzuführen. Die Empfindlichkeit des Atemzentrums gegenüber einer Erhöhung des $p\text{CO}_2$ und der H^+ -Ionen-Konzentration wird herabgesetzt, die Reizschwelle angehoben. Nach C.N. Papadopoulos (49) erhöht sich die CO_2 -Schwelle nach i.v. Gabe von 10 mg Morphin um etwa 6 mmHg. Durch diese Funktionsstörung des Atemzentrums kommt es nach i.v. Injektion relativ rasch zu einer alveolären Minderbelüftung mit konsekutivem Anstieg des alveolären und arteriellen $p\text{CO}_2$.

Auch die an der Regulation des Atemrhythmus beteiligten pontinen Zentren werden durch Opiate beeinträchtigt. Wenn auch nicht immer eine deutliche und dem Ausmaß der Atemdepression parallele Verminderung der Atemfrequenz auftritt, so wird doch schon nach therapeutischen Dosen oft eine irreguläre und periodische Atmung gesehen. (25)

Nicht alle an der Atmungsregulation beteiligten Mechanismen werden im selben Maße betroffen. So kann die durch

O_2 -Mangel verursachte Reizung der Chemorezeptoren noch wirksam sein, wenn das Atemzentrum gegenüber CO_2 bereits weitgehend unempfindlich ist. (25) Durch Hypoxie wird also noch eine gewisse Restatmung aufrecht erhalten.

Die Willküratmung ist insoweit beeinträchtigt, als Patienten nach hohen Opiatdosen auf Aufforderung zwar vorübergehend vermehrt atmen, im allgemeinen jedoch relativ apnoisch bleiben, da jegliches Atemnotgefühl fehlt. (25)

d. Atemdepression durch Opiate und schlafbedingte Veränderungen der Atmung

Schon normaler physiologischer Schlaf führt zu Veränderungen der Atmung, die im Vergleich zum Wachzustand als Atemdepression imponieren: Die Gesamtventilation und alveoläre Ventilation nehmen ab, der alveoläre pCO_2 steigt (nach (53) um etwa 3-4 mmHg bis maximal 10 mmHg) und die Wirkung des CO_2 auf das Atemzentrum verringert sich. Wenngleich eine merkliche Atemdepression selbst bei schläfrigen Personen schon nachzuweisen ist, so nimmt doch deren Stärke mit der Tiefe der erreichten Schlafstadien noch zu. Im mittleren Schlafstadien ist sie sogar größer als nach der intramuskulären Gabe von 10 mg Morphin. (2) Neben dieser CO_2 -Retention findet sich auch eine leichte Abnahme des arteriellen pH-Wertes (nach (53) um etwa 0,03 Einheiten) sowie des alveolären pO_2 (nach (53) um etwa 3-4 mmHg). Eigentliche Hypoxie wirkt jedoch auch im Schlaf als Atemantrieb. Über die bisher beschriebenen Veränderungen der Atmung während des Schlafes hinaus, wurden zudem auch Irregularitäten der Atemrhythmik beobachtet bis hin zu Cheyne-Stoke ähnlichen Atemtypen (53). Diese schlafbedingte Änderung der Atmung wird insgesamt verständlich durch die enge Verknüpfung von Wachheitsgrad und Atemgrundantrieb mit dem Funktionszustand der formatio reticularis (s. dazu auch II.2.b.)

Die durch Schlaf bedingte Atemdepression ist für das Verständnis der Atemdepression durch Opiate insofern bedeutsam, als sie die Frage aufwirft, ob und in welchem Maße die sedativ-hypnotischen Eigenschaften dieser Substanzen an deren atemdepressiver Wirkung beteiligt sind.

Zweifellos sind Sedierung und Atemdepression zunächst eigenständige Effekte (2, 20), die zwar größtenteils gemeinsam auftreten, jedoch bis zu einem gewissen Grad voneinander unabhängig sind. Andererseits hat sich gezeigt, daß die Atemdepression nach Gabe von Morphin durch Schlaf wesentlich verstärkt wird. Die Erhöhung der CO_2 -Schwelle und die Verminderung der CO_2 -Empfindlichkeit des Atemzentrums ist dabei weitaus größer als aus der einfachen Summation dieser Effekte nach Morphin oder im Schlaf allein angenommen werden könnte. (20) Ähnliche Beobachtungen wurden auch bei anderen Opiaten gemacht.

Da sowohl die atemdepressive als auch die sedativ-hypnotische Wirkung morphinartig wirkender Substanzen dosisabhängig ist, muß vor allem bei höheren Dosen mit einer wesentlich stärkeren Atemdepression gerechnet werden, als sich allein aus der Alteration des Atemzentrums ergeben würde, wenn sich der sedativ-hypnotische Teileffekt bis hin zum Schlaf entwickeln kann.

e. Verhältnis von atemdepressiver und analgetischer Wirkung:

Es wäre gewiss ein großer Fortschritt in der Entwicklung neuer starker Analgetica, ließe sich die analgetische Wirkung der Opiate von deren atemdepressiver zumindestens partiell trennen. Alle bisherigen Erfahrungen sprechen jedoch dafür, daß beide einander parallel gehen. (13,25,42) So wird von J.H. Jaffe und W.R. Martin nachdrücklich fest-

gestellt:

"Numerous studies have compared morphine with other opioids with respect to their ratios of analgesic to respiratory depressant activities. It is clear that all the opioids are capable of producing respiratory depression, and most studies have found that, when equianalgesic doses are used, the degree of respiratory depression observed is not significantly different from that seen with morphine." (25, S. 251)

Da andererseits die Messung der Schmerzempfindlichkeit sehr große prinzipielle und methodische Probleme aufwirft, kann der relativ gut bestimmbare atemdepressive Teileffekt zur Unterscheidung der Wirksamkeit von Opiaten herangezogen werden. (19, 42)

2. Fentanyl

Fentanyl wurde 1962 von Janssen synthetisiert (34). Es ist chemisch N-(1-phenethyl-4-piperidyl) propionanilid ($C_{22}H_{28}N_2O$). (Abb. 7)

Sein Molekulargewicht beträgt 336,46. In seiner angewandten Form als Zitratsalz ist Fentanyl ein weißes kristallines Pulver, das in Wasser und den üblichen organischen Lösungsmitteln gut löslich ist.

Fentanyl zeichnet sich gegenüber Morphin durch große Wirkungsstärke, raschen Wirkungseintritt und relativ kurze Wirkungsdauer aus.

Janssen (35, 47) und Gardocki (23) fanden in Tierversuchen für Fentanyl eine 200 - 500 mal stärkere Wirkung als für Morphin. Dabei zeigte sich auch, daß Fentanyl wesentlich schneller zu wirken beginnt als Morphin, andererseits aber die Wirkung von Morphin 2 - 3 mal länger anhält.

Für den Menschen wird in der Literatur (11, 25, 38, 54, 60) im allgemeinen eine im Vergleich zu Morphin 80 - 130 mal größere Wirkungsstärke von Fentanyl angegeben. Nach i.v. Applikation setzt innerhalb der ersten 5 - 10 Minuten die volle Wirkung ein (3, 15, 51, 60). Sie hält etwa 30 - 50 Minuten an (14, 38, 40, 54, 59). Im Vergleich dazu wirkt Morphin 2 - 4 mal länger (14, 54).

Ursache des raschen Wirkungseintritts von Fentanyl ist seine gegenüber Morphin weitaus größere Lipoidlöslichkeit, durch die die Blut-Hirn-Schranke als Diffusionshindernis leichter überwunden werden kann. (9) Dies zeigt sich auch im raschen Abfall der Serum-Fentanyl-Konzentration in den ersten 5 - 10 Minuten beim Menschen (16, 32). Bis zu diesem Zeitpunkt sind 98 - 99% aus dem Plasma verschwunden. Beim Kaninchen ließ sich zusätzlich nachweisen, daß die Abnahme der antinociceptiven Wirkung von Fentanyl dessen zerebraler Konzentrationsabnahme parallel geht. (31)

Im Gegensatz zu den Vorgängen beim Kaninchen, wo eine rasche Metabolisierung in der Leber und anschließend eine schnelle renale Ausscheidung entscheidend zur kurzen Wirkungsdauer des Fentanyl beitragen, sind beim Menschen vor allem Rückverteilungssphänomene dafür verantwortlich. (32) Daraus ergibt sich bei wiederholten Injektionen eine durchaus relevante Kumulationsgefahr, auf die aufgrund klinischer Erfahrungen auch Kay (38) bereits hingewiesen hat.

Über die atemdepressive Wirkung des Fentanyl gibt es heute keine Zweifel mehr. Sie ist ebenso intensiv, rasch einsetzend und kurz dauernd wie die analgetische (40, 42), und weist alle Kennzeichen der typischen, morphinbedingten zentralen Atemdepression auf: Abnahme der Atemfrequenz durch verlängerte expiratorische Pausen bis hin zu Apnoezuständen (3, 11, 15, 17, 28, 51) und Störungen der Atemrhythmik (3, 28), Abnahme der Ventilation (3, 11, 17, 28, 52) sowie Abnahme des pO_2 (3, 60) und Erhöhung des pCO_2

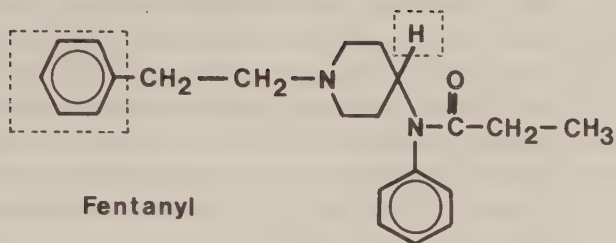


Abb. 7: Fentanyl

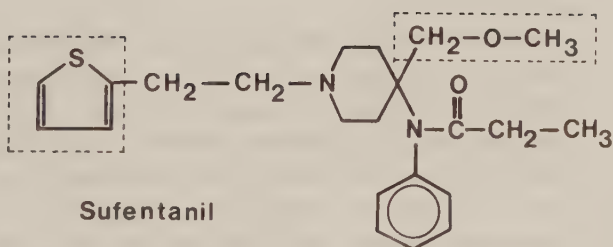


Abb. 8: Sufentanil

(3, 60). (s. FN) = Fußnote

Für die atemdepressive Wirkung des Fentanyl wurde z. T. auch eine angebliche Thoraxstarre durch Muskelrigidität (14, 25, 28, 60) mit verantwortlich gemacht. Dies ist jedoch äußerst unwahrscheinlich, vor allem nach ganzkörperplethysmographischen Untersuchungen von Benzer (4). Ebenso scheidet eine bronchospastische Komponente praktisch aus (4, 17). In diesem Zusammenhang ist es auch von Bedeutung, daß auch nach neueren Untersuchungen (22) eine Histaminfreisetzung durch Fentanyl (17) kaum anzunehmen ist.

FN: Abnahme der Atemfrequenz nach (3) um ca. 25%, nach (11) um bis zu 35%.

Abnahme des Atem-Minuten-Volumens nach (3) um 40%, nach (11) um bis zu 60%.

Abnahme des pO_2 nach (3) um ca. 10 mmHg.

Erhöhung des pCO_2 nach (3) um 5-6 mmHg.

3. Sufentanil

Sufentanil wurde 1974 von Janssen synthetisiert. Es ist chemisch N-(4-Methoxymethyl-1-(2-(2-thienyl)äthyl)-4-piperidiny)-N-phenylpropanamid ($C_{22}H_{30}N_2O_2S$) und unterscheidet sich von Fentanyl nur in zwei Gruppen am gemeinsamen Piperidingrundgerüst. (Abb. 8)

Sein Molekulargewicht beträgt 386,55. In seiner angewandten Form als Zitratsalz ist Sufentanil ein weißes kristallines Pulver, das sich in Wasser und den üblichen organischen Lösungsmitteln gut löst.

Sufentanil zeichnet sich wie Fentanyl gegenüber Morphin durch große Wirkungsstärke, raschen Wirkungseintritt und kurze Wirkungsdauer aus, weist aber im Vergleich zu Fen-

tanyl eine nochmals um das 10-fache gesteigerte Wirksamkeit und höhere Sicherheit auf.

Sufentanil hat sich in Versuchen mit Ratten, Mäusen und Hunden als 2300 - 4500 mal wirksamer als Morphin und 5 - 15 mal wirksamer als Fentanyl erwiesen. Dabei lag seine i.v. Sicherheitsbreite mit Werten zwischen 1:6600 und 1:50000 weit über denen von Morphin, aber auch noch deutlich -bis maximal zum 90-Fachen- über denen von Fentanyl. (5, 47)

Bedingt durch seine lipophilen Eigenschaften zeigte Sufentanil in diesen Tierversuchen auch einen ähnlich raschen Wirkungsverlauf wie Fentanyl. Beide Substanzen erreichten ihr Wirkungsmaximum bereits nach 5 - 10 Minuten. Geringe Unterschiede in dieser Hinsicht deuteten am ehesten in Richtung einer etwas verzögerten und verlängerten Wirkung von Sufentanil. (5, 47)

Erste klinische Erprobungen von Sufentanil bestätigten auch beim Menschen dessen typisch morphinartige Wirkungen einschließlich der Atemdepression, sowie seine im Vergleich zu Fentanyl etwa 10 mal größere Wirksamkeit.

Henschel (30) konnte in einer klinischen Studie mit 281 Patienten bei einem Dosierungsverhältnis von 1:10 keinerlei Unterschiede in der Wirkung zwischen Fentanyl und Sufentanil feststellen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Kay (38) und Dubois-Primo (12) bei ihren Untersuchungen mit 45 bzw. 106 Patienten. Elektroenzephalographische Untersuchungen von Kubicki (41) ergaben ebenfalls keine Unterschiede zwischen beiden Substanzen hinsichtlich deren hypnotischer Wirkung.

Demgegenüber fanden Kalenda (36, 37) und Nijssen-Karelse (48) an einem ähnlich großen Krankengut bei sonst gleicher

Wirkung beider Substanzen für Sufentanil eine merklich geringere Atemdepression und ein rascheres postoperatives Erwachen. Van de Walle (62) hingegen wies auf eine mögliche stärkere postoperative Atemdepression nach Sufentanil hin und errechnete zudem nur eine gegenüber Fentanyl 8 - 9 mal größere analgetische Wirksamkeit von Sufentanil, während Kugler (43) an gesunden freiwilligen Versuchspersonen eine stärkere hypnotische und atemdepressive Wirkung von Sufentanil nachweisen konnte.

IV. EIGENE UNTERSUCHUNGEN1. Material und Methodena. Versuchspersonen

Für unsere Untersuchungen stellten sich insgesamt zwölf männliche, gesunde Freiwillige -meist Studenten- zur Verfügung.

Gruppe I bestand aus 7 Versuchspersonen (VP 1, 2, 3, 4, 7, 10, 12), die in einem Abstand von mindestens 4 Tagen -im Mittel 7,6 Tage- eine Dosis von 0,025 mg/70 kg Sufentanil und 0,25 mg/70 kg Fentanyl erhielten. Das Durchschnittsalter in dieser Gruppe betrug 25,3 Jahre, das Durchschnittsgewicht 74,9 kg. (s.Tab.)

Gruppe II bestand aus 5 Versuchspersonen (VP 9, 11, 13, 14, 15), die in einem Abstand von mindestens 4 Tagen -im Mittel 5,0 Tage- eine Dosis von 0,015 mg/70 kg Sufentanil und 0,15 mg/70 kg Fentanyl erhielten. Das Durchschnittsalter in dieser Gruppe betrug 27,8 Jahre, das Durchschnittsgewicht 65,4 kg. (Abb. 9)

b. Bestimmte Größen

Direkt gemessen wurden Atemfrequenz, Sauerstoffpartialdruck, Kohlendioxidpartialdruck und pH-Wert.

Sauerstoffsättigung, Plasma-Bicarbonat-Konzentration, Standard-Bicarbonat und Base-Excess wurden mit Hilfe der direkt gemessenen Parameter berechnet oder aus Nomogrammen bestimmt:

- Für die Plasma-Bicarbonat-Konzentration ergibt sich nach Umwandlung der Henderson-Hasselbalch'schen Gleichung fol-

Abb. 9: Übersicht über die Versuchspersonen und Aufschlüsselung der einzelnen Versuche.

a. Gruppe I: Sulfentanyl 0,025 mg/70 kg; Fentanyl 0,25 mg/70 kg

Proband	Alter	Gewicht	S	F	Zw. Zeit
K.H. (1)	30 J.	72 kg	1/III	1/II	8 Tage
W.S. (2)	30 J.	69 kg	2/I	2/II	8 Tage
J.M. (3)	25 J.	81 kg	3/III	3/I	17 Tage
R.V. (4)	25 J.	73 kg	4/I	4/II	4 Tage
G.S. (7)	23 J.	69 kg	7/III	7/II	6 Tage
K.P. (10)	21 J.	60 kg	10/I	10/II	4 Tage
W.S. (12)	23 J.	100 kg	12/II	12/I	6 Tage
	25,3 J.	74,9 kg			1,6 Tage

b. Gruppe II: Sulfentanyl 0,015mg/70 kg; Fentanyl 0,15mg/70 kg

Proband	Alter	Gewicht	S	F	Zw. Zeit
W.H. (9)	21 J.	68 kg	9/II	9/I	7 Tage
R.G. (11)	25 J.	56 kg	11/II	11/I	6 Tage
T.K. (13)	34 J.	76 kg	13/I	13/II	4 Tage
R.A. (14)	38 J.	61 kg	14/II	14/I	4 Tage
M.V. (15)	21 J.	66 kg	15/II	15/I	4 Tage
	27,8 J.	65,4 kg			5,0 Tage

gende Beziehung:

$$\text{HCO}_3^- = \text{antilog} (\text{pH} - \text{pK}_s) \times a \text{ pCO}_2$$

- Sauerstoffsättigung, Standard-Bicarbonat und Base-Excess wurden mit Hilfe des nachstehenden Nomogramms bestimmt. Dabei wurde für alle Versuchspersonen ein normales Hb angenommen. (Abb. 10)

c. Meßmethoden

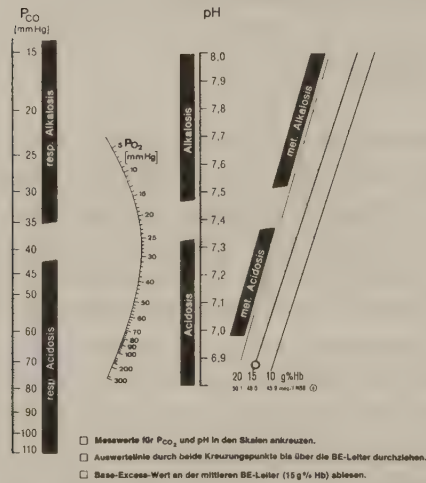
Alle Messungen wurden mit dem Mikroblutgasanalysator Gas-Check-AVL nach K. Harnouncourt vorgenommen. Entscheidender Bestandteil dieses Gerätes ist die aus Glas gefertigte, als kapillare ausgebildete Meßkammer. Die Fertigung aus Glas garantiert, daß ein Abdiffundieren von Gasen aus dem Meßblut durch die Wand der Meßkapillare unmöglich ist. Zur Thermostatisierung befindet sich die Meßkapillare in einem vom Thermostatenwasser durchflossenen Glaszylinder. In die Meßkapillare sind drei Elektrodensitze für die Elektroden zur Messung des pO_2 , pCO_2 und des pH-Wertes eingeschliffen. Der pH-Wert sowie die Werte des pO_2 und des pCO_2 in mmHg können direkt von einer digitalen Leuchtdioden-Anzeige abgelesen werden.

- Messung des pO_2 :

Die Messung des pO_2 erfolgt polarographisch nach Clark mittels einer Platinelektrode. (29,50)

Im Prinzip wird auf einer negativ polarisierten Edelmetall-Oberfläche (hier Pt) durch sich anlagernde H^+ -Ionen physikalisch gelöster Sauerstoff laufend zu Wasser reduziert. Hierdurch entsteht ein Diffusionsgefälle, das als Reduktionsstrom zwischen Edelmetall-Elektrode und einer Bezugselektrode gemessen wird. Die Stromstärke hängt von

Abb. 10: Nomogramm zur Bestimmung von Sauerstoffsättigung, Standard-Bicarbonat und Base Excess.



1. Die Berücksichtigung pathologischer Hb-Werte ist nur dann erforderlich, wenn die Auswertlinie nicht parallel zu den BE-Skalenlinien liegt. In diesen Fällen ist an den entsprechenden Hb-Randlinien abzulesen.
2. Die Sauerstoffsättigung (S_{O_2}) kann als Richtwert durch Ziehen einer zweiten Auswertlinie ermittelt werden. Messwert P_{O_2} in der Skala ankreuzen. Kreuzungspunkte pH und P_{O_2} miteinander verbinden und bis zur S_{O_2} -Skala durchziehen.
3. Standard Bicarbonate kann abgelesen werden, wenn das Standard-Bicarbonate-Lineal deckend über die Base-Excess-Skala gelegt wird.
4. Pufferbasen (Buffer Base BB) erhält man in meq/l wenn man den Base-Excess-Wert (BE) je nach Vorzeichen zum Hb-abhängigen Grundwert der Normalpufferbasen (NBB) hinzuzählt oder abzieht.

der vorhandenen bzw. nachdiffundierenden physikalisch gelösten O_2 -Menge ab, und ist unter geeigneten Bedingungen der O_2 -Konzentration bzw. dem pO_2 proportional.

In der Praxis ist dieses Meß-System so aufgebaut, daß das Elektrodenpaar aus negativ polarisiertem Platinblock und Silberchlorid-Bezugselektrode, das über eine gesättigte Kaliumchlorid-Lösung in Kontakt steht, durch eine dünne, elektrisch isolierende, aber gasdurchlässige Kunststoffmembrane vom Blut getrennt ist. Der im Blut physikalisch gelöste Sauerstoff diffundiert durch die Membran zur Platinelektrode. Der in der folgenden Reaktion entstehende Reduktionsstrom wird mit Hilfe eines Amperimeters gemessen. (Abb. 11)

Für diese Art der pO_2 -Messung müssen zwei für praktische Belange wichtige Tatsachen berücksichtigt werden. Zum einen muß jede Sauerstoffelektrode mit Eichgasen, deren pO_2 bekannt ist, geeicht werden, da keine absolute Relation zwischen dem Polarisationsstrom und dem vor der Elektrodenspitze herrschenden pO_2 besteht. Zum anderen wird durch den während der Messung erfolgenden Sauerstoffverbrauch der pO_2 vermindert. Diesem Absinken kann dadurch entgegengewirkt werden, daß die Blutprobe vor der Elektrodenspitze hin- und herbewegt wird (= Oszillieren).

- Messung des pCO_2 :

Die Messung des pCO_2 erfolgt mittels einer besonders adaptierten Glaselektrode nach Severinghaus. (29, 50)

Im Prinzip beruht die Messung darauf, daß Kohlendioxid in Elektrolytlösungen als Säure dissoziiert vorliegt. Dies bedeutet, daß der pH-Wert einer Elektrolytlösung mit zunehmendem pCO_2 abnimmt.

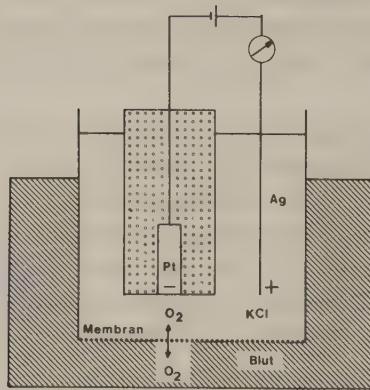


Abb. 11: Das Prinzip der polarographischen Messung des Sauerstoff-Partialdruckes.

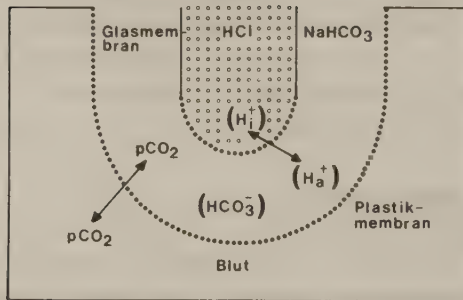


Abb. 12: Das Prinzip der Kohlendioxid-Elektrode.

In der Praxis diffundiert das Kohlendioxid durch eine dünne, elektrisch isolierende, für Kohlendioxid selektiv permeable Membran in eine sehr dünne bicarbonathaltige Elektrolytschicht, die sich zwischen dieser Membran und der zur pH-Messung dienenden Glaselektrode befindet. Sobald diese den $p\text{CO}_2$ des Blutes erreicht hat, ist ihr pH-Wert für den $p\text{CO}_2$ charakteristisch, da nach der Henderson-Hasselbalch'schen Gleichung für Bicarbonatpuffer der pH bei gegebener Bicarbonatkonzentration eine eindeutige Funktion des $p\text{CO}_2$ ist. Durch elektronische Verarbeitung wird die Proportionalität zwischen der H^+ -Ionen-Konzentration und dem Logarithmus des $p\text{CO}_2$ so umgewandelt, daß die Meßergebnisse in mmHg als lineare Funktion mit dem Digitalvoltmeter direkt angezeigt werden. (Abb. 12)

Die in den Elektrolytspalt eindiffundierende Kohlendioxidmenge ist unmeßbar klein, und wird bei der Messung selbst nicht verbraucht, so daß dadurch keine wesentlichen Meßfehler entstehen können. Eine Eichung mit Eichgasen von bekannten $p\text{CO}_2$ ist auch hier notwendig.

- Messung des pH-Wertes:

Die Messung des pH-Wertes erfolgt mit Hilfe des Elektrodenpaares Glaselektrode/Kalomelelektrode. (29, 50)

Im Prinzip entsteht an einer für H^+ -Ionen durchlässigen Glasmembran eine Potentialdifferenz zwischen Blut und einer Innenlösung mit bekanntem pH-Wert. Aufgrund der Nernst'schen Gleichung für das Membranpotential, ist diese Potentialdifferenz dem Logarithmus der H^+ -Ionen-Konzentration und damit dem pH-Wert proportional. (Abb. 13)

In der Praxis ist die mit dem Blut direkt in Kontakt stehende Glaselektrode über eine gesättigte Kaliumchlorid-Lösung mit der Kalomel-Bezugselektrode elektrisch leitend

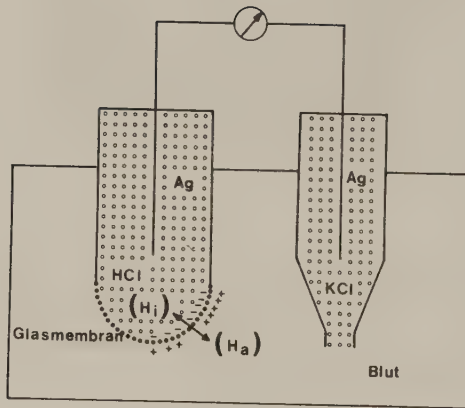


Abb. 13: Das Prinzip der pH-Messung mit der Glaselektrode.

verbunden. Die bei der Messung entstehende Potentialdifferenz wird mit einem Voltmeter gemessen, der entsprechende pH-Wert wird direkt angezeigt. Auch hier ist eine Eichung mit Eichlösungen von bekanntem pH-Wert notwendig.

Bei einem Teil der Versuche wurde neben den Untersuchungen mit dem Gas Check AVL gleichzeitig eine kontinuierliche intraarterielle und/oder transkutane pO_2 -Messung vorgenommen. Beide Verfahren weisen keinen prinzipiellen Unterschied hinsichtlich des Meßprinzipes auf.

- Kontinuierliche intraarterielle Messung des pO_2 :

Die kontinuierliche intraarterielle pO_2 -Messung erfolgte mit dem IBC Multipurpose IN-VIVOX Monitoring System.

Dabei wird eine miniaturisierte, nach dem polarographischen Prinzip arbeitende Spitzenelektrode durch einen Katheter in die Blutbahn vorgeschoben. Diese Elektrode ist mit einem hoch O_2 -durchlässigen Hydron-Polymerüberzug versehen, der ein geringes thrombogenetisches Potential besitzt und der Fibrinbildung entgegenwirkt. Eine Hautelektrode wirkt als Anode. Der pO_2 kann, da die Meßelektrode bereits geeicht ist, direkt am Zeigerausschlag des zugehörigen Oxygen Analyzer abgelesen werden oder mit Hilfe des entsprechenden Schreibers kontinuierlich aufgezeichnet werden.

- Kontinuierliche transkutane Messung des pO_2 :

Die kontinuierliche transkutane pO_2 -Messung erfolgte mit einer Hautsonde von Dräger (Typ 68 02220) und dem zugehörigen Meßgerät und Schreiber von Hellige.

Eine modifizierte Clark-Elektrode, die zur Erzeugung der notwendigen lokalen Hyperämie der Haut über die Silber-

anode beheizbar ist, wird dazu auf intakte Haut aufgebracht. Durch die lokale Hyperthermie wird das Kapillarblut arterialisiert und reflektiert dadurch alle zentralen pO_2 -Änderungen. Der Sauerstoff diffundiert aus der obersten Kapillarschicht zu der auf der Haut liegenden Elektrode, die so konstruiert und fixiert ist, daß der Luftsaurestoff der Umgebung die Messung nicht beeinflussen kann. Nach Untersuchungen von Huch und Huch (33) liegen die so gemessenen Werte um etwa 13% unter den entsprechenden arteriell bestimmten.

d. Versuchsdurchführung

Die Reihenfolge, in der die beiden Analgetika verabreicht wurden, war Untersuchern und Versuchspersonen nicht bekannt.

Die äußeren Bedingungen bei den einzelnen Versuchen wurden an allen Tagen konstant gehalten: Die Versuchspersonen lagen auf einer Liege in einem durch Tageslicht erhellten, ruhigen Raum. Sie mußten sich nüchtern und nach mindestens 6 Stunden Schlaf zum Versuch einfinden, der bei jedem Probanden jeweils zur selben Zeit an einem Vormittag durchgeführt wurde.

Zunächst wurden die Versuchspersonen einer feststehenden Standardbefragung unterzogen, sowie grob orientierend neurologisch untersucht. Beides wurde nach Abschluß des Versuches wiederholt.

Anschließend wurde nach lokaler Infiltrationsanästhesie mit 1%-iger Xylocainlösung die A. cubitalis oder radialis am linken oder rechten Arm punktiert. Dazu wurden Katheter der Firma Sherwood verwendet. Mit Hilfe einer leicht heparinisierten physiologischen Kochsalzlösung, die durch einen Perfuser äußerst langsam intraarteriell injiziert

wurde, sollte einer Thrombosierung vorgebeugt und der Katheter offen gehalten werden. Ein Dreiwegehahn ermöglichte die arteriellen Blutentnahmen ohne größere Manipulationen am Versuchsaufbau.

Nach dem Legen des arteriellen Zugangs wurden die Elektroden für das 12-kanalige EEG und das EKG, die Nasenflügelsonde zur Bestimmung der Atemfrequenz sowie eine Blutdruckmanschette am nicht punktierten Arm angelegt.

Nun wurde in einem 10 - 15 Minuten dauernden Vorlauf dafür Sorge getragen, daß die Probanden zur Ruhe kamen, um aktuelle psychische und physische Belastungsreaktionen weitgehend einzuschränken.

Etwa 1 - 3 Minuten vor der intravenösen Injektion eines der Analgetika wurde der Leerwert abgenommen. Zur Blutentnahme wurden 5 ml Einmalspritzen verwendet, die soviel Heparin enthielten, daß nach Aspiration von Blut bis zu 5 ml Markierung die Konzentration 2% betrug. Nach Öffnen des Katheterverschlusses wurden zunächst etwa 3 ml Blut verworfen, um sicher aktuelles Blut aus der Arterie zu erhalten. Um eine Verfälschung der Blutgaswerte zu verhindern, wurde das Blut blasenfrei aspiriert, die Probe durch eine umgebogene Einmalkanüle luftdicht abgeschlossen und bis zur Verarbeitung etwa 30 Minuten auf Eis gelagert.

Nach der Abnahme des Leerwertes wurde der Versuchsperson das unbekannte Analgetikum in 15 Sekunden intravenös verabreicht. In Abständen von 3, 6, 10, 20, 30, 60 und 90 Minuten post injectionem wurden dann die Blutproben für weitere Blutgasanalysen entnommen.

Da in Gruppe I, mit den im Vergleich zu Gruppe II höheren Dosen von Fentanyl und Sufentanil, während der Versuche

zum Teil stärkere Nebenwirkungen in Form länger anhalten-
der oder gehäufte Apnoephasen mit Lippen- und Akrozyano-
se auftraten, mußte zum Schutze der Versuchspersonen die
Atmung stimulierende Weckreize gegeben werden. Eine sol-
che unkontrollierte Beeinflussung des Versuchsablaufes
war vor allem bei den ersten drei Versuchspersonen not-
wendig.

Bei einem Teil der Versuche in Gruppe I (1/II, 1/III,
2/I, 2/II, 3/I, 4/I, 4/II) wurde zusätzlich eine kon-
tinuierliche intraarterielle pO_2 -Messung vorgenommen.
Die Messsonde wurde dabei durch den bereits liegenden
intraarteriellen Katheter 20 - 30 cm nach zentral ge-
schoben. Eine Behinderung der arteriellen Blutentnah-
men erfolgte dadurch nicht.

Außerdem wurde ebenfalls bei Versuchen in Gruppe I
(1/III, 2/I, 4/II) der pO_2 auf transkutanem Wege kon-
tinuierlich gemessen. Die Messsonde wurde dazu auf der
Haut über dem manubrium sterni angebracht. Messungen
wurden erst nach 10 Minuten durchgeführt, wenn eine
ausreichende Hyperämiesierung gewährleistet war.

e. Mathematische Methoden:

Bei einer normalen oder Gauss'schen Verteilung der Meß-
werte, die in diesem Falle angenommen wurde, ist die ein-
fachste statistische Aussage das arithmetische Mittel. (27

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n n_i x_i$$

Daraus läßt sich jedoch nicht die Streuung der einzelnen
Werte um diesen Mittelwert, d.h. die Fehlerbreite erken-
nen. Um darüber eine Aussage machen zu können, muß die
Standardabweichung bestimmt werden. Sie ist die Quadrat-
wurzel aus der Summe der Abweichungsquadrate, dividiert

durch die Anzahl der Freiheitsgrade.

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

Im Bereich $\bar{x} \pm s$ liegen 66,6% der Werte. Je kleiner s ist, desto geringer ist die Fehlerbreite, desto größer ist also die Wahrscheinlichkeit, daß das arithmetische Mittel den tatsächlichen Werten entspricht.

Um eine Wahrscheinlichkeitsaussage über den Unterschied hinsichtlich eines Merkmals zwischen zwei Stichproben treffen zu können, ist eine Signifikanzberechnung mit Hilfe eines statistischen Testes notwendig. Wegen der geringen Größe der beiden Kollektive sowie der zum Teil unkontrollierten Beeinflussung des Versuchsablaufes durch Weckreize in Gruppe I war dies jedoch nicht sinnvoll möglich.

Alle Untersuchungsergebnisse wurden nach dem selben Schema ausgewertet:

- Arithmetisches Mittel $\bar{x}$ und Standardabweichung s wurden aus allen gemessenen Werten eines Parameters zum jeweiligen Zeitpunkt errechnet.

Eine solche Berechnung ist beim pH-Wert als logarithmischen Maß nicht ohne weiteres möglich. Deshalb wurden arithmetisches Mittel und Standardabweichung erst nach Umrechnung der einzelnen pH-Werte in das lineare Maß der H^+ -Ionen-Konzentration gebildet. Anschließend wurde wieder auf pH-Einheiten umgerechnet.

- Für die einzelnen Parameter wurden zudem arithmetisches Mittel $\bar{x}\%$ und Standardabweichung s der prozentualen Abweichung vom Ausgangswert zum jeweiligen Zeitpunkt bestimmt.

Beim pH-Wert können keine prozentualen Veränderungen angegeben werden, deshalb wird hier die prozentuale Veränderung der H^+ -Ionen-Konzentration angegeben.

- Um einen möglichen Unterschied in der Wirkung beider Substanzen noch deutlicher herausheben zu können, wurden bei allen Parametern unabhängig vom Zeitpunkt der Messung arithmetisches Mittel und Standardabweichung der maximalen Abweichungen vom Ausgangswert -absolut $\bar{x}_{\max}$ wie prozentual $\bar{x}_{\max}\%$ -gebildet.

- Als rein rechnerisches Maß für mögliche Unterschiede im zeitlichen Ablauf der Wirkung beider Substanzen, wurden bei allen Parametern arithmetisches Mittel und Standardabweichung der Zeiten $t_{\max}$, bei denen die einzelnen Maxima liegen, errechnet.

2. Ergebnisse

Eine Auswertung der Versuchsergebnisse war erst nach Offenlegung des Schlüssels möglich, nach dem die Anwendung von Sufentanil und Fentanyl bei den einzelnen Versuchspersonen erfolgte. Eine Identifizierung der beiden Substanzen nur anhand der vorliegenden Versuchsergebnisse war nicht möglich. (Abb. 9)

Im Folgenden werden für Sufentanil S und für Fentanyl F als Abkürzungen verwendet.

a. Die Atemfrequenz (AF)

- Gruppe I:

Die Ausgangswerte der Atemfrequenz sind mit $16,3 \pm 3,0 \text{ min}^{-1}$ für S und $15,4 \pm 3,0 \text{ min}^{-1}$ für F nicht wesentlich verschieden, und liegen im Bereich der normalen Ruheatemfrequenz.

Nach der Injektion erfolgt bei beiden Substanzen ein rascher Abfall der Atemfrequenz, der in der 10. min sein Maximum erreicht. Mit Werten von $8,9 \pm 3,1 \text{ min}^{-1}$ für S und $10,8 \pm 3,6 \text{ min}^{-1}$ für F unterscheiden sich diese Maxima merklich. Sie liegen $44,7 \pm 18,6 \%$ (S) bzw. $26,2 \pm 30,1 \%$ (F) unter den Ausgangswerten.

Das arithmetische Mittel der maximalen AF-Abfälle $\bar{x}_{\max}$ ist mit $8,2 \pm 3,3 \text{ min}^{-1}$ für S etwas niedriger als für F mit $8,8 \pm 3,6 \text{ min}^{-1}$. Diese Werte entsprechen einer prozentualen Abnahme der AF von $49,8 \pm 18,9 \%$ (S) bzw. $41,1 \pm 23,5 \%$ (F). Als durchschnittlicher Zeitpunkt $t_{\max}$ errechnet sich für diese Maxima bei S ein Wert von $9,1 \pm 5,1 \text{ min}$, bei F von $13,1 \pm 11,9 \text{ min}$.

In der nun folgenden Phase des langsamen Wiederanstiegs der Atemfrequenz unterscheiden sich die Werte von S und F nicht wesentlich.

In der 60. min. werden von beiden Substanzen wieder Werte von über 12 min^{-1} erreicht. Die Ausgangswerte werden jedoch von S mit $14,2 \text{ min}^{-1}$ und F mit $13,2 \pm 2,0 \text{ min}^{-1}$ auch in der 90. min noch nicht wieder erreicht. (Abb. 14 u. 15)

- Gruppe II:

Die Ausgangswerte der Atemfrequenz sind mit $14,6 \pm 3,6 \text{ min}^{-1}$ für S und $14,5 \pm 4,1 \text{ min}^{-1}$ für F praktisch gleich, und liegen im Bereich der normalen Ruheatemfrequenz.

Nach der Injektion erfolgt bei beiden Substanzen ein rascher Abfall der Atemfrequenz, der in der 6. min sein Maximum erreicht. Mit Werten von $9,4 \pm 2,8 \text{ min}^{-1}$ für S und $10,2 \pm 2,8 \text{ min}^{-1}$ für F unterscheiden sich diese Maxima nicht wesentlich. Sie liegen $35,0 \pm 9,5 \%$ (S) bzw. $28,7 \pm 11,5 \%$ (F) unter den Ausgangswerten.

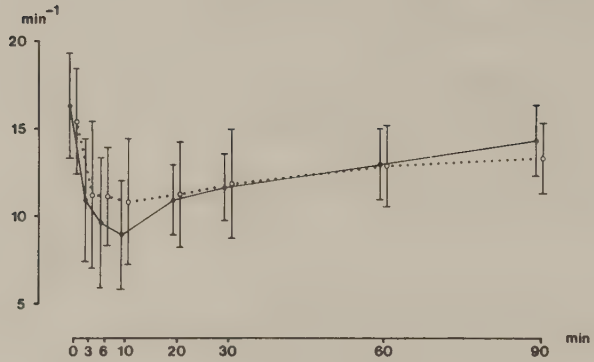


Abb. 14: Atemfrequenz (min^{-1}) nach i. v. Gabe von 0,025 mg/70 kg Sufentanil (durchgezogene Linie) und 0,25 mg/70 kg Fentanyl (unterbrochene Linie). $n = 7$

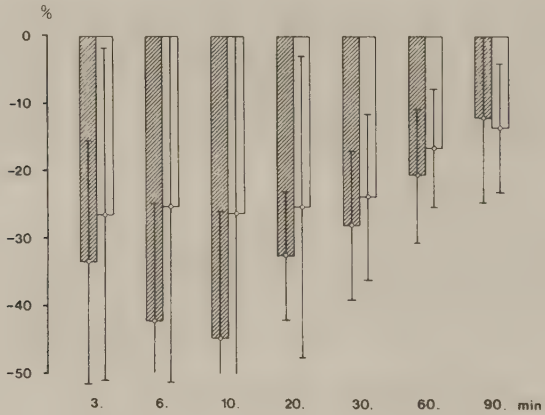


Abb. 15: Änderung der Atemfrequenz in % des Ausgangswertes nach i.v. Gabe von 0,025 mg/70 kg Sufentanil (schraffierte Fläche) und 0,25 mg/70 kg Fentanyl (weiße Fläche). $n = 7$

Das arithmetische Mittel der maximalen AF-Abfälle $\bar{x}_{\max}$ ist mit $8,7 \pm 2,0 \text{ min}^{-1}$ für S und $9,0 \pm 1,7 \text{ min}^{-1}$ für F nicht wesentlich verschieden. Diese Werte entsprechen einer prozentualen Abnahme der AF von $38,9 \pm 8,9 \%$ (S) bzw. $35,8 \pm 10,8 \%$ (F). Als durchschnittlicher Zeitpunkt $t_{\max}$ errechnet sich für diese Maxima bei S ein Wert von $7,0 \pm 3,0 \text{ min}$, bei F von $10,4 \pm 11,3 \text{ min}$.

In der nun folgenden Phase des langsamen Wiederanstiegs der Atemfrequenz unterscheiden sich die Werte von S und F nicht wesentlich.

In der 60. min werden von beiden Substanzen wieder Werte von über 12 min^{-1} erreicht. Während S mit $11,9 \pm 2,8 \text{ min}^{-1}$ in der 90. min auf dem Niveau der 60. min bleibt, steigt F noch auf einen Wert von $13,3 \pm 3,2 \text{ min}^{-1}$. Beide Substanzen liegen damit in der 90. min noch unter den Ausgangswerten (Abb. 16 u. 17)

- Zusammenfassung:

Die Ausgangswerte der Atemfrequenz liegen für S und F in beiden Serien mit etwa 15 min^{-1} im Bereich der normalen Ruheatemfrequenz.

Unmittelbar post injectionem erfolgt bei beiden Substanzen in beiden Serien ein rascher Abfall der Atemfrequenz, der in der durch unkontrollierte Weckreize nicht beeinflussten Gruppe II in der 6. min und in Gruppe I in der 10. min sein Maximum erreicht. Mit Werten von etwa 9 min^{-1} bzw. $10,5 \text{ min}^{-1}$ -entsprechend einer Abnahme der Atemfrequenz von etwa 40 % bzw. 27,5 %- zeigt sich eine leicht stärkere Wirkung von S. Aus der zeitlichen Verteilung der Tiefstwerte der AF bei den einzelnen Versuchspersonen ergibt sich für S mit etwa 8 min gegenüber F mit etwa 12 min eine etwas früher eintretende maximale Wirkung.

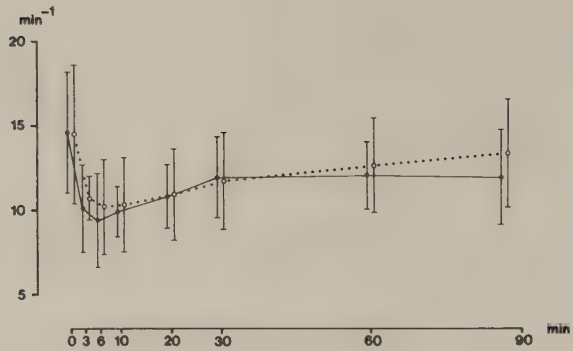


Abb. 16: Atemfrequenz (min^{-1}) nach i. v. Gabe von 0,015 mg/70 kg Sufentanil (durchgezogene Linie) und 0,15 mg/70 kg Fentanyl (unterbrochene Linie). $n = 5$

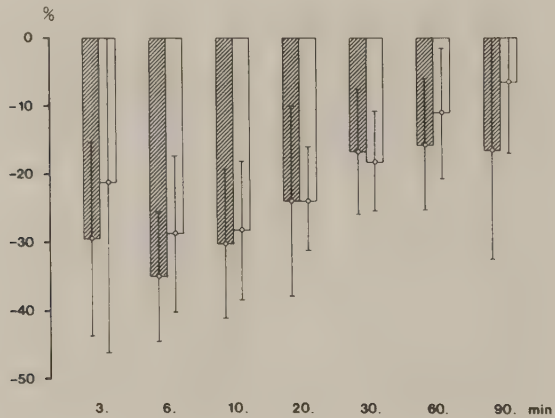


Abb. 17: Änderung der Atemfrequenz in % des Ausgangswertes nach i.v. Gabe von 0,015 mg/70 kg Sufentanil (schraffierte Fläche) und 0,15 mg/70 kg Fentanyl (weiße Fläche). $n = 5$

In der Phase des langsamen Wiederanstiegs der Atemfrequenz unterscheiden sich die Werte von S und F in beiden Serien praktisch nicht, und übersteigen in der 60. min wieder eine Frequenz von 12 min^{-1} . Mit Werten um 13 min^{-1} werden auch in der 90. min die Ausgangswerte noch nicht wieder erreicht.

Insgesamt scheint S im Vergleich zu F eine die AF gering stärker senkende Wirkung zu besitzen, sowie hinsichtlich des Wirkungsmaximums etwas schneller zu wirken. Unterschiede in Hinblick auf das Wirkungsende sind nicht offensichtlich.

b. Der Sauerstoffpartialdruck (p_{O_2})

- Gruppe I:

Die Ausgangswerte des p_{O_2} sind mit $95,4 \pm 10,8 \text{ mmHg}$ für S und $95,0 \pm 5,4 \text{ mmHg}$ für F praktisch gleich. Sie liegen leicht über dem nach Geisler und Rost errechneten altersabhängigen Normalwert des p_{O_2} von $90,8 \text{ mmHg}$. (24)

Nach der Injektion erfolgt bei beiden Substanzen ein rascher Abfall des p_{O_2} , der in der 6. min sein Maximum erreicht. Mit Werten von $62,9 \pm 14,6 \text{ mmHg}$ für S und $62,7 \pm 18,5 \text{ mmHg}$ für F unterscheiden sich diese Maxima praktisch nicht. Sie liegen $34,2 \pm 12,7 \%$ (S) bzw. $34,7 \pm 15,7 \%$ (F) unter den Ausgangswerten.

Das arithmetische Mittel der maximalen p_{O_2} -Abfälle $\bar{x}_{\max}$ ist mit $54,3 \pm 7,8 \text{ mmHg}$ für S etwas niedriger als für F mit $57,0 \pm 13,7 \text{ mmHg}$. Diese Werte entsprechen einer prozentualen Abnahme des p_{O_2} von $42,3 \%$ (S) bzw. $40,5 \%$ (F). Als durchschnittlicher Zeitpunkt $t_{\max}$ errechnet sich für diese Maxima bei S ein Wert von $7,7 \pm 2,1 \text{ min}$, bei F von $6,3 \pm 2,9 \text{ min}$.

In der nun folgenden Phase steigt der pO_2 langsam wieder an. Dabei bleibt S mit $63,1 \pm 10,8$ mmHg in der 10. min zunächst noch auf dem Niveau des Maximums, während F zum selben Zeitpunkt bereits auf $67,7 \pm 10,6$ mmHg angestiegen ist

In der 60. min werden von beiden Substanzen wieder Werte von über 90 mmHg erreicht. Mit $97,8 \pm 8,2$ mmHg liegt der Wert von F bereits in der 60. min leicht über dem Ausgangswert, fällt jedoch in der 90. min wieder auf $91,6 \pm 5,9$ mmHg. Dagegen wird von S auch in der 90. min mit $94,2 \pm 3,8$ mmHg der Ausgangswert nicht wieder ganz erreicht.

Die in Gruppe I z. T. durchgeführten kontinuierlichen intraarteriellen und transkutanen pO_2 -Messungen können aufgrund technischer Probleme, insbesondere mit der Eichung der Sonden, nicht zu einer quantitativen Auswertung herangezogen werden. Die bei diesen Messungen erhaltenen Kurven zeigen jedoch sehr anschaulich den rasch einsetzenden und kontinuierlich vonstatten gehenden Abfall des pO_2 nach Injektion einer der beiden Substanzen. Aus ihnen wird ferner deutlich, wie auf Weckreize der pO_2 kurzfristig ansteigt, um dann sogleich wieder auf das ursprüngliche Niveau abzusinken. (Abb. 18, 19, 20)

- Gruppe II:

Die Ausgangswerte des pO_2 sind mit $93,2 \pm 9,2$ mmHg für S und $91,2 \pm 8,7$ mmHg für F praktisch gleich. Sie liegen leicht über dem nach Geisler und Rost errechneten altersabhängigen Normalwert des pO_2 von 89,8 mmHg. (24)

Nach der Injektion erfolgt bei beiden Substanzen ein rascher Abfall des pO_2 , der in der 6. min sein Maximum erreicht. Dieser Abfall des pO_2 ist bei S steiler als bei F. Mit Werten von $58,0 \pm 9,7$ mmHg für S und $63,4 \pm 9,6$ mmHg für F unterscheiden sich die Maxima um etwa 5 mmHg. Sie

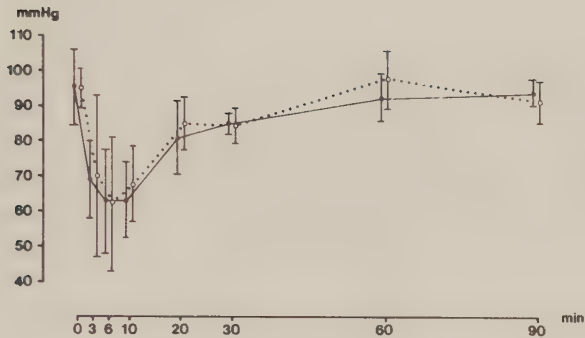


Abb. 18: Sauerstoff-Partialdruck (mmHg) nach i. v. Gabe von 0,025 mg/70 kg Sufentanil (durchgezogene Linie) und 0,25 mg/70 kg Fentanyl (unterbrochene Linie). $n = 7$

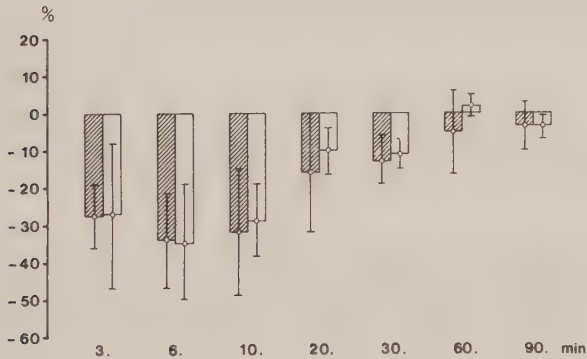


Abb. 19: Änderung des Sauerstoff-Partialdruckes in % des Ausgangswertes nach i. v. Gabe von 0,025 mg/70 kg Sufentanil (schraffierte Fläche) und 0,25 mg/70 kg Fentanyl (weiße Fläche). $n = 7$

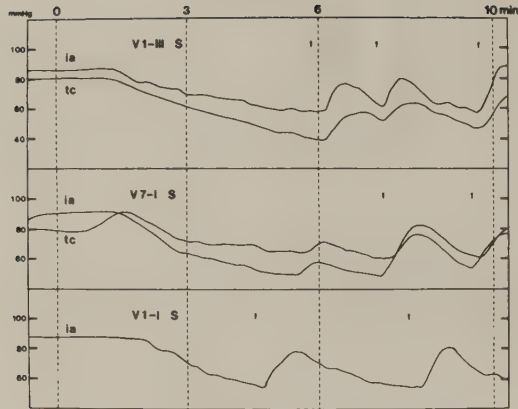


Abb. 20: Verhalten des Sauerstoff-Partialdruckes (mmHg) nach i. v. Gabe von 0,025 mg/70 kg Sufentanil bei kontinuierlicher intraarterieller (ia) und/oder transkutaner (tc) Messung in ausgewählten Versuchen (V1/III, V7/I, V1/I). Die Pfeile geben den Zeitpunkt von Weckreizen wieder.

liegen $37,1 \pm 12,5 \%$ (S) bzw. $30,5 \pm 7,9 \%$ (F) unter den Ausgangswerten.

Das arithmetische Mittel der maximalen pO_2 -Abfälle $\bar{x}_{\max}$ ist für S mit $54,6 \pm 9,2$ mmHg erkennbar niedriger als für F mit $60,8 \pm 7,6$ mmHg. Diese Werte entsprechen einer prozentualen Abnahme des pO_2 von $40,8 \%$ (S) bzw. $33,3 \%$ (F). Als durchschnittlicher Zeitpunkt $t_{\max}$ errechnet sich für diese Maxima bei S ein Wert von $7,5 \pm 2,9$ min, bei F von $4,8 \pm 1,6$ min.

In der nun folgenden Phase steigt der pO_2 wieder langsam an. Dabei liegen die Werte von S ständig unter denen von F. Beide Substanzen erreichen jedoch in der 60. min wieder Werte von über 90 mmHg. Bei S steigt der pO_2 von $91,6 \pm 4,7$ mmHg in der 60. min auf $95,8 \pm 5,4$ mmHg in der 90. min, einen Wert, der über dem Ausgangswert liegt. Dagegen übersteigt F bereits in der 60. min mit $92,6 \pm 8,0$ mmHg leicht den Ausgangswert, und fällt in der 90. min wieder auf $88,8 \pm 7,3$ mmHg. (Abb. 21 u. 22)

-Zusammenfassung:

Die Ausgangswerte des pO_2 liegen für S und F in beiden Serien leicht über dem altersentsprechenden physiologischen Normwert.

Unmittelbar post injectionem erfolgt bei beiden Substanzen in beiden Serien ein rascher Abfall des pO_2 , der in der 6. min ein Maximum erreicht. Dieses Maximum liegt mit Werten um 60 mmHg etwa 35% unter den Ausgangswerten. Während in Gruppe I dieses Maximum für S nicht eindeutig tiefer liegt als das für F, zeigt sich in den nicht durch unkontrollierte Weckreize beeinflussten Ergebnissen der Gruppe II deutlicher eine stärkere Wirkung von S. Aus der zeitlichen Verteilung der Tiefstwerte des pO_2 bei den einzelnen Ver-

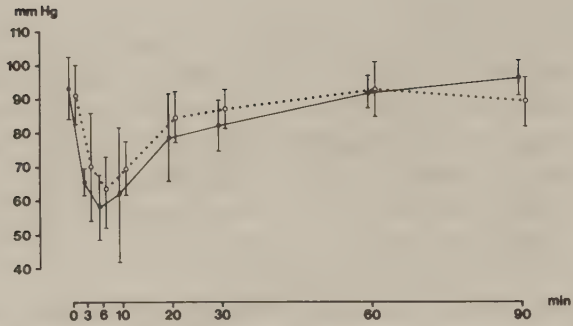


Abb. 21: Sauerstoff-Partialdruck (mmHg) nach i. v. Gabe von 0,015 mg/70 kg Sufentanil (durchgezogene Linie) und 0,15 mg/70 kg Fentanyl (unterbrochene Linie). $n = 5$

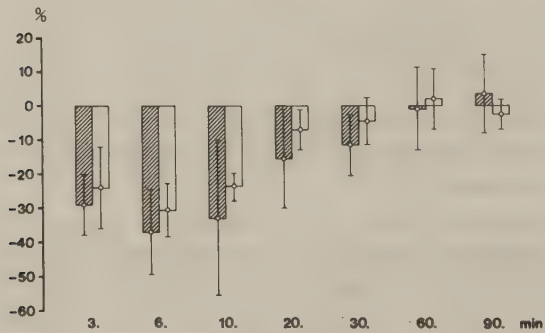


Abb. 22: Änderung des Sauerstoff-Partialdruckes in % des Ausgangswertes nach i. v. Gabe von 0,015 mg/70 kg Sufentanil (schraffierte Fläche) und 0,15 mg/70 kg Fentanyl (weiße Fläche). $n = 5$

suchspersonen ergibt sich für S mit etwa 7,5 min gegenüber F mit etwa 5,5 min eine etwas später eintretende maximale Wirkung.

In der Phase des langsamen Wiederanstiegs des pO_2 werden von S und F in beiden Serien von der 60. min an wieder Werte von über 90 mmHg erreicht. Die Werte von S befinden sich bis zu diesem Zeitpunkt im Allgemeinen unter denen von F. Während nach Gabe von F der pO_2 in der 60. min den Ausgangswert leicht übersteigt, um in der 90. min dann wieder leicht darunter zu fallen, erreicht bzw. übersteigt dieser ihn nach Gabe von S erst in der 90. min.

Insgesamt scheint S im Vergleich zu F eine den pO_2 gering stärker senkende Wirkung zu haben, sowie hinsichtlich des Wirkungsmaximums und Wirkungsendes leicht verzögert zu wirken.

c. Der Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2)

- Gruppe I:

Die Ausgangswerte des pCO_2 unterscheiden sich mit $39,7 \pm 2,9$ mmHg für S und $38,0 \pm 2,7$ mmHg für F geringfügig, liegen jedoch beide eindeutig im physiologischen Normbereich von etwa 40 mmHg.

Nach der Injektion erfolgt bei beiden Substanzen ein Anstieg des pCO_2 , bei dem sich zunächst keine offensichtlichen Unterschiede zwischen S und F ergeben. Während jedoch F bereits in der 10. min auf einen Höchstwert von $45,7 \pm 5,0$ mmHg angestiegen ist, erreicht S erst in der 20. min mit einem Wert von $49,0 \pm 3,0$ mmHg sein Maximum. Diese Maxima liegen $20,5 \pm 6,0$ % (S) bzw. $20,1 \pm 7,6$ % (F) über den Ausgangswerten.

Das arithmetische Mittel der maximalen pCO_2 -Anstiege $\bar{x}_{\max}$ ist mit $50,7 \pm 2,0$ mmHg für S merklich höher als für F mit $47,0 \pm 3,5$ mmHg. Diese Werte entsprechen einer prozentualen Zunahme des pCO_2 von 24,6 % (S) bzw. 23,8 % (F). Als durchschnittlicher Zeitpunkt $t_{\max}$ errechnet sich für diese Maxima bei S ein Wert von $15,0 \pm 5,5$ min, bei F von $15,3 \pm 9,6$ min.

In der nun folgenden Phase des allmählichen Wiederabfalls des pCO_2 liegen die Werte von S ständig leicht über den entsprechenden Werten von F. In der 60. min werden von beiden Substanzen jedoch wieder Werte von unter 45 mmHg erreicht. Trotz dieser Normalisierung des pCO_2 werden aber auch in der 90. min die Ausgangswerte noch nicht wieder ganz erreicht. (Abb. 23 u. 24)

- Gruppe II:

Die Ausgangswerte des pCO_2 sind mit $41,4 \pm 3,4$ mmHg für beide Substanzen identisch und liegen im Bereich der physiologischen Norm.

Nach der Injektion erfolgt bei beiden Substanzen ein Anstieg des pCO_2 , bei dem die Werte von S ständig über den entsprechenden Werten von F liegen. Während F jedoch bereits in der 6. min und 10. min auf einen Höchstwert von $47,0 \pm 2,3$ mmHg bzw. $47,0 \pm 3,4$ mmHg angestiegen ist, erreicht S erst in der 20. min mit einem Wert von $51,0 \pm 3,7$ mmHg sein Maximum. Diese Maxima liegen 23,4 $\pm$ 6,3 % (S) bzw. 13,9 $\pm$ 7,2 % und 13,7 $\pm$ 3,2 % (F) über den Ausgangswerten.

Das arithmetische Mittel der maximalen pCO_2 -Anstiege $\bar{x}_{\max}$ ist mit $51,6 \pm 2,6$ mmHg für S merklich höher als für F mit $48,2 \pm 1,6$ mmHg. Diese Werte entsprechen einer prozentualen Zunahme des pCO_2 von 25,0 % (S) bzw. 16,9 % (F). Als

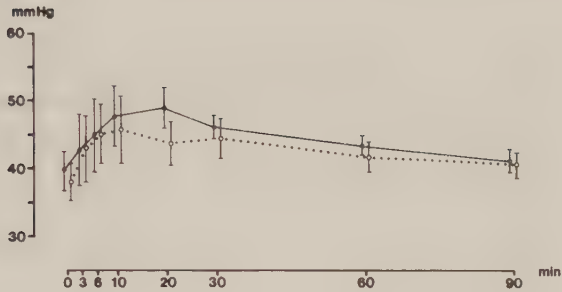


Abb. 23: Kohlendioxid-Partialdruck (mmHg) nach i. v. Gabe von 0,025 mg/70 kg Sufentanil (durchgezogene Linie) und 0,25 mg/70 kg Fentanyl (unterbrochene Linie). $n = 7$

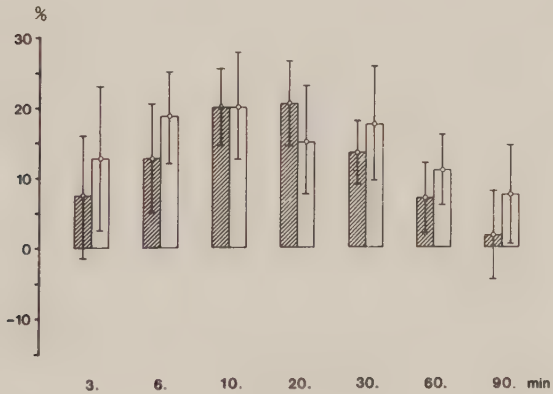


Abb. 24: Änderung des Kohlendioxid-Partialdruckes in % des Ausgangswertes nach i. v. Gabe von 0,025 mg/70 kg Sufentanil (schraffierte Fläche) und 0,25 mg/70 kg Fentanyl (weiße Fläche). $n = 7$

durchschnittlicher Zeitpunkt $t_{\max}$ errechnet sich für diese Maxima ein Wert von $18,0 \pm 4,5$ min für S und $12,7 \pm 5,9$ min für F.

In der nun folgenden Phase des allmählichen Wiederabfalls des $p\text{CO}_2$ liegen die Werte von S ständig leicht über den entsprechenden Werten von F. Von beiden Substanzen werden in der 60. min wieder Werte von unter 45 mmHg erreicht. Die weitere Normalisierung des $p\text{CO}_2$ führt in der 90. min sogar zu einem leichten Unterschreiten der Ausgangswerte. (Abb. 25 u. 26)

- Zusammenfassung:

Die Ausgangswerte des $p\text{CO}_2$ liegen für S und F in beiden Serien mit etwa 40 mmHg eindeutig im physiologischen Normbereich.

Nach der Injektion erfolgt bei beiden Substanzen in beiden Serien ein deutlicher Anstieg des $p\text{CO}_2$. Während bei F etwa in der 10. min ein maximaler $p\text{CO}_2$ -Anstieg auf Werte von 46 - 47 mmHg erfolgt, liegt das Maximum von S in der 20. min und übersteigt mit Werten um 50 mmHg deutlich die obere physiologische Normgrenze des $p\text{CO}_2$.

In der Phase des allmählichen Wiederabfalls des $p\text{CO}_2$ werden die Werte von unter 45 mmHg von F bereits in der 30. min, von S hingegen erst in der 60. min erreicht. Während bei Gruppe II in der 90. min die Ausgangswerte leicht unterschritten werden, werden diese bei Gruppe I zu diesem Zeitpunkt noch nicht wieder ganz erreicht. In der gesamten Normalisierungsphase des $p\text{CO}_2$ liegen die Werte von S ständig über den entsprechenden Werten von F.

Insgesamt scheint S im Vergleich zu F eine den $p\text{CO}_2$ stärker erhöhende Wirkung zu besitzen, sowie hinsichtlich des

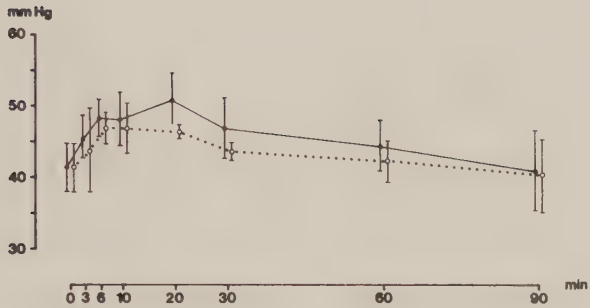


Abb. 25: Kohlendioxid-Partialdruck (mmHg) nach i. v. Gabe von 0,015 mg/70 kg Sufentanil (durchgezogene Linie) und 0,15 mg/70 kg Fentanyl (unterbrochene Linie). n = 5

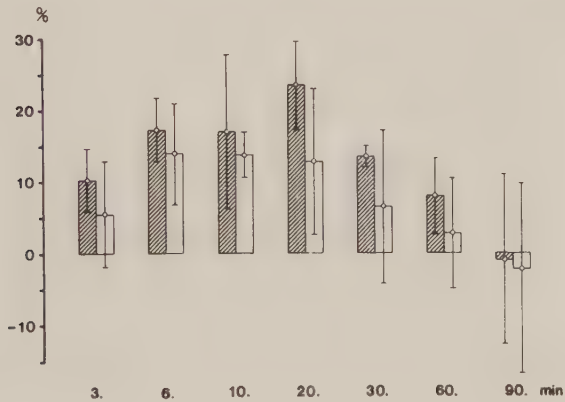


Abb. 26: Änderung des Kohlendioxid-Partialdruckes in % des Ausgangswertes nach i. v. Gabe von 0,015 mg/70 kg Sufentanil (schraffierte Fläche) und 0,15 mg/70 kg Fentanyl (weiße Fläche). n = 5

Wirkungsmaximums und des Wirkungsendes etwas verzögert zu wirken.

d. Der pH-Wert

- Gruppe I:

Die Ausgangswerte des pH-Wertes sind mit 7,40 (7,39/7,42) für S und 7,40 (7,38/7,43) für F praktisch identisch und liegen eindeutig im Bereich der physiologischen Norm.

Nach der Injektion erfolgt bei beiden Substanzen ein Abfall des pH-Wertes, ohne daß sich dabei merkliche Unterschiede zwischen S und F zeigen würden. Während S in der 20. min auf einen Tiefstwert von 7,32 (7,30/7,34) abfällt, läßt sich für F kein eindeutiges Maximum feststellen: der pH-Wert bleibt von der 6. min bis zur 30. min -bis auf die Standardabweichung- mit 7,35 konstant. Mit einer maximalen Zunahme der H^+ -Ionen-Konzentration um $14,2 \pm 5,5 \%$ in der 10. min läßt sich für diesen Zeitpunkt am ehesten ein Maximum vermuten. Für S beträgt die größte prozentuale Zunahme der H^+ -Ionen-Konzentration $19,3 \pm 2,8 \%$.

Das arithmetische Mittel der maximalen pH-Abfälle $\bar{x}_{\max}$ liegt mit 7,32 (7,30/7,34) für S etwas niedriger als für F mit 7,34 (7,31/7,37). Diese Werte entsprechen einer prozentualen Zunahme der H^+ -Ionen-Konzentration von $19,8 \pm 2,1 \%$ (S) bzw. $16,8 \pm 3,7 \%$ (F). Als durchschnittlicher Zeitpunkt $t_{\max}$ errechnet sich für diese Maxima bei S ein Wert von $14,6 \pm 6,9$ min, bei F von $13,2 \pm 3,5$ min.

In der nun folgenden Phase des langsamen Wiederanstiegs des pH-Wertes zeigen sich keine auffälligen Unterschiede zwischen S und F. Von beiden Substanzen werden die Ausgangswerte auch in der 90. min noch nicht wieder ganz erreicht. (Abb. 27 u. 28)

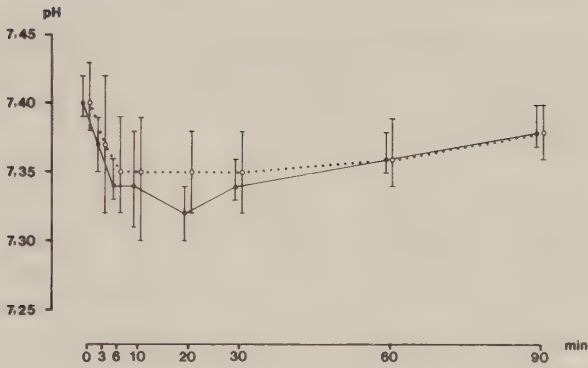


Abb. 27: pH-Wert nach i. v. Gabe von 0,025 mg/70 kg Sufentanil (durchgezogene Linie) und 0,25 mg/70 kg Fentanyl (unterbrochene Linie).
n = 7

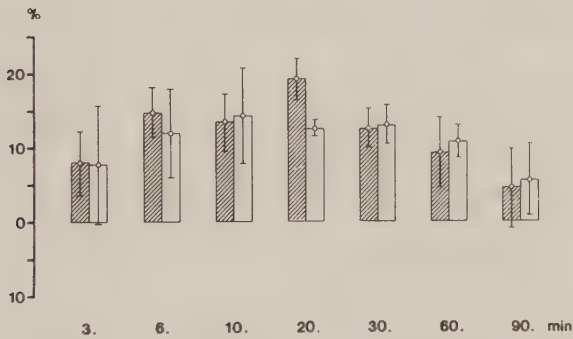


Abb. 28: Änderung der H^+ -Ionen-Konzentration in % des Ausgangswertes nach i. v. Gabe von 0,025 mg/70 kg Sufentanil (schraffierte Fläche) und 0,25 mg/70 kg Fentanyl (weiße Fläche). n = 7

- Gruppe II:

Die Ausgangswerte des pH-Wertes unterscheiden sich mit 7,38 (7,36/7,40) für S und 7,39 (7,37/7,40) für F nur geringfügig und liegen beide im Bereich der physiologischen Norm.

Nach der Injektion erfolgt bei beiden Substanzen ein Abfall des pH-Wertes, der in der 20. min sein Maximum erreicht. Mit 7,31 (7,29/7,33) liegt dieses Maximum für S erkennbar tiefer als für F mit 7,34 (7,33/7,36). Diesen Werten entspricht eine prozentuale Zunahme der H^+ -Ionen-Konzentration um $17,6 \pm 5,8 \%$ (S) bzw. $10,2 \pm 4,6 \%$ (F).

Das arithmetische Mittel der maximalen pH-Abfälle $\bar{x}_{\max}$ liegt mit 7,31 (7,30/7,32) für S etwas niedriger als für F mit 7,33 (7,32/7,35). Diese Werte entsprechen einer prozentualen Zunahme der H^+ -Ionen-Konzentration von $18,7 \pm 5,0 \%$ (S) bzw. $12,7 \pm 3,4 \%$ (F). Als durchschnittlicher Zeitpunkt $t_{\max}$ errechnet sich für diese Maxima bei S ein Wert von $18,0 \pm 4,5$ min, bei F von $18,3 \pm 7,5$ min.

In der nun folgenden Phase des langsamen Wiederanstiegs des pH-Wertes zeigen sich keine auffälligen Unterschiede zwischen beiden Substanzen. Sowohl S wie auch F erreichen in der 90. min wieder die Ausgangswerte. (Abb. 29 u. 30)

- Zusammenfassung:

Die Ausgangswerte des pH-Wertes sind für S und F in beiden Serien nicht wesentlich verschieden und liegen mit Werten um 7,40 eindeutig im physiologischen Normbereich.

Nach Injektion erfolgt bei beiden Substanzen in beiden Serien ein deutlicher Abfall des pH-Wertes, der etwa in der 20. min sein Maximum erreicht. Während der maximale pH-Abfall bei F zu Werten von 7,34 und 7,35 führt, liegen die

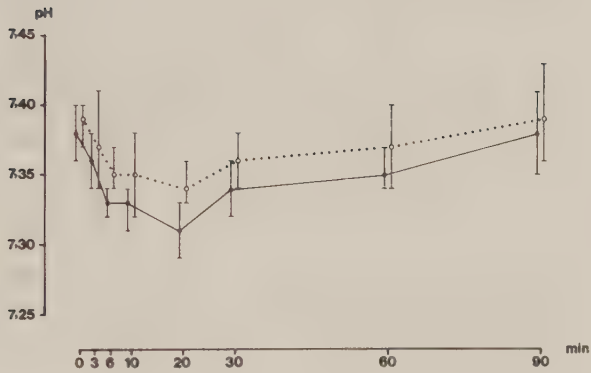


Abb. 29: pH-Wert nach i. v. Gabe von 0,015 mg/70 kg Sufentanil (durchgezogene Linie) und 0,15 mg/70 kg Fentanyl (unterbrochene Linie).
n = 5

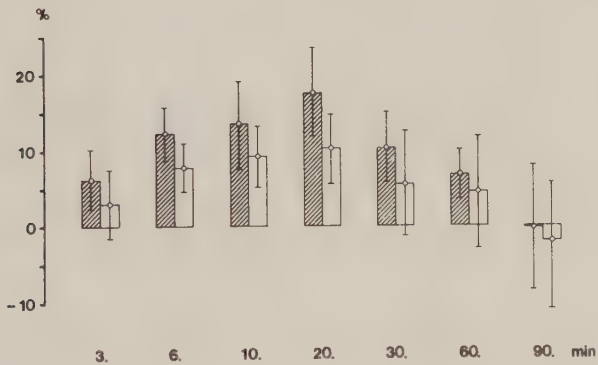


Abb. 30: Änderung der H⁺-Ionen-Konzentration in % des Ausgangswertes nach i. v. Gabe von 0,015 mg/70 kg Sufentanil (schraffierte Fläche) und 0,15 mg/70 kg Fentanyl (weiße Fläche). n = 5

entsprechenden Werte bei S mit 7,31 und 7,32 deutlich unter der unteren physiologischen Normgrenze des pH-Wertes.

In der Phase des allmählichen Wiederanstiegs des pH-Wertes ergeben sich zwischen den beiden Substanzen keine wesentlichen Unterschiede. In Gruppe II werden im Gegensatz zu der durch unkontrollierte Weckreize beeinflussten Gruppe die Ausgangswerte wieder exakt erreicht.

Insgesamt scheint S den pH-Wert stärker zu senken als F. Unterschiede hinsichtlich des Zeitpunkts von Wirkungsmaximum und Wirkungsende zwischen beiden Substanzen lassen sich nicht feststellen.

e. Die Sauerstoffsättigung $\text{SO}_2\%$

- Gruppe I:

Die Ausgangswerte der Sauerstoffsättigung sind mit $96,8 \pm 0,4 \%$ für S und $97,0 \pm 0,6 \%$ für F praktisch gleich und liegen eindeutig im physiologischen Normbereich.

Nach der Injektion erfolgt ein rascher Abfall der Sauerstoffsättigung, der bei beiden Substanzen in der 6. min ein Maximum erreicht. Mit Werten von $88,3 \pm 4,9 \%$ für S und $86,4 \pm 9,9 \%$ unterscheiden sich diese Maxima nur wenig. Sie entsprechen einer Abnahme der Sauerstoffsättigung um $9,8 \pm 4,6 \%$ (S) bzw. $10,9 \pm 9,9 \%$ (F.)

Das arithmetische Mittel der maximalen SO_2 -Abfälle $\bar{x}_{\max}$ ist mit $84,6 \pm 9,4 \%$ bzw. $84,6 \pm 5,9 \%$ für S und F gleich. Dieser Wert entspricht einer prozentualen Abnahme der Sauerstoffsättigung um $10,7 \pm 3,1 \%$ bei S und $12,9 \pm 9,3 \%$ bei F. Als durchschnittlicher Zeitpunkt $t_{\max}$ errechnet sich für diese Maxima bei S ein Wert von $7,5 \pm 2,1$ min, bei F von $9,3 \pm 8,8$ min.

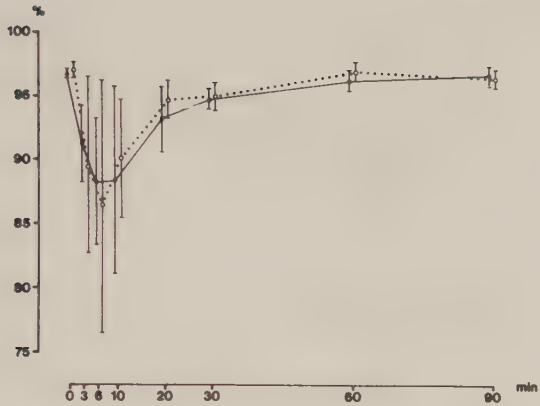


Abb. 31: Sauerstoffsättigung (%) nach i. v. Gabe von 0,025 mg/70 kg Sufentanil (durchgezogene Linie) und 0,25 mg/70 kg Fentanyl (unterbrochene Linie). n = 7

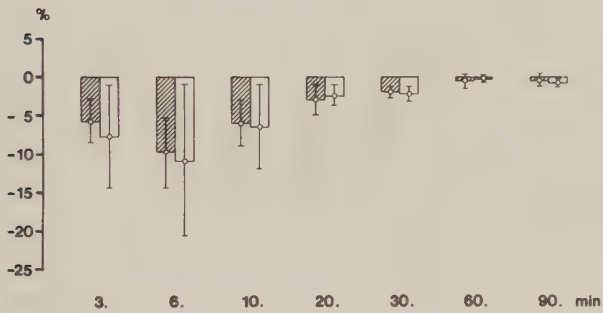


Abb. 32: Änderung der Sauerstoffsättigung in % des Ausgangswertes nach i. v. Gabe von 0,025 mg/70 kg Sufentanil (schraffierte Fläche) und 0,25 mg/70 kg Fentanyl (weiße Fläche). n = 7

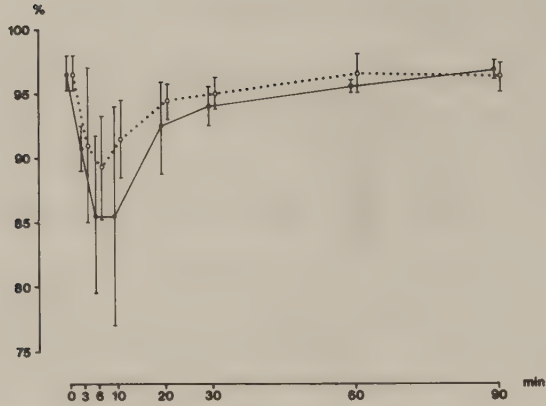


Abb. 33: Sauerstoffsättigung (%) nach i. v. Gabe von 0,015 mg/70 kg Sufentanil (durchgezogene Linie) und 0,15 mg/70 kg Fentanyl (unterbrochene Linie). n = 5

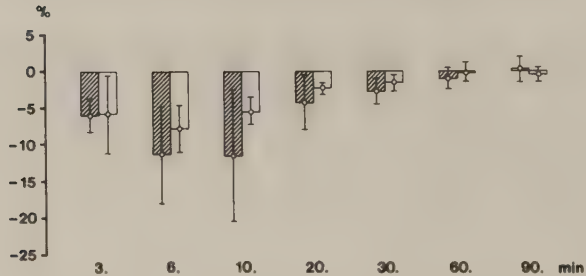


Abb. 34: Änderung der Sauerstoffsättigung in % des Ausgangswertes nach i. v. Gabe von 0,015 mg/70 kg Sufentanil (schraffierte Fläche) und 0,15 mg/70 kg Fentanyl (weiße Fläche). n = 5

In der nun folgenden Phase des allmählichen Wiederanstiegs der Sauerstoffsättigung bleibt S mit $88,4 \pm 7,3 \%$ in der 10. min zunächst noch auf dem Niveau des Maximums, während F bereits wieder angestiegen ist. In der 60. min wird von beiden Substanzen mit Werten von über 95 % das Niveau der Ausgangswerte wieder erreicht. (Abb. 31 u. 32)

- Gruppe II:

Die Ausgangswerte der Sauerstoffsättigung sind mit $96,6 \pm 1,3 \%$ für S und F identisch und liegen eindeutig im physiologischen Normbereich.

Nach der Injektion erfolgt ein rascher Abfall der Sauerstoffsättigung. Während F jedoch bereits in der 6. min auf einen Tiefstwert von $89,2 \pm 4,0 \%$ abgefallen ist, erreicht S erst in der 10. min. mit $85,4 \pm 8,5 \%$ ein deutlich tiefer liegendes Maximum, dessen Niveau allerdings schon in der 6. min erlangt wird. Diese Maxima liegen $11,6 \pm 9,0 \%$ (S) bzw. $7,7 \pm 3,2 \%$ (F) unter den Ausgangswerten.

Das arithmetische Mittel der maximalen SO_2 -Abfälle $\bar{x}_{\text{max}}$ ist mit $83,6 \pm 6,2 \%$ für S deutlich niedriger als für F mit $88,0 \pm 4,4 \%$. Diese Werte entsprechen einer prozentualen Abnahme der Sauerstoffsättigung um $13,4 \pm 6,6 \%$ (S) bzw. $8,9 \pm 3,6 \%$ (F). Als durchschnittlicher Zeitpunkt t_{max} errechnet sich für diese Maxima bei S ein Wert von $8,0 \pm 2,2$ min, bei F von $5,6 \pm 2,9$ min.

In der nun folgenden Phase des allmählichen Wiederanstiegs der Sauerstoffsättigung liegen die Werte von S ständig leicht unter den entsprechenden Werten von F. In der 60. min wird von beiden Substanzen mit Werten von über 95 % das Niveau der Ausgangswerte wieder erreicht. (Abb. 33 u. 34)

- Zusammenfassung:

Die Ausgangswerte der Sauerstoffsättigung sind für S und F in beiden Serien praktisch gleich und liegen mit etwa 97 % im idealen Normbereich.

Nach der Injektion erfolgt bei beiden Substanzen in beiden Serien ein deutlicher Abfall der Sauerstoffsättigung, der etwa in der 6. min sein Maximum mit Werten von 85 % bis 90 % erreicht. In Hinblick auf Ausmaß und Zeitpunkt der maximalen Wirkung ergeben die Untersuchungen in beiden Serien widersprüchliche Ergebnisse. Die in Gruppe II beobachtete etwas stärkere und verzögerte Wirkung von S darf jedoch wohl aufgrund des nicht durch unkontrollierte Weckreize beeinflussten Versuchablaufes als zuverlässiger angesehen werden.

In der Phase des allmählichen Wiederanstiegs der Sauerstoffsättigung liegen die Werte von S im Allgemeinen leicht unter den entsprechenden Werten von F. In der 60. min wird von beiden Substanzen mit Werten von über 95 % das Niveau der Ausgangswerte wieder erreicht.

Insgesamt scheint S auch die Sauerstoffsättigung stärker herabzusetzen als F. Unterschiede hinsichtlich des Zeitpunkts von Wirkungsmaximum und Wirkungsende lassen sich nicht eindeutig feststellen.

f. Das Plasma-Bicarbonat

- Gruppe I:

Die Ausgangswerte des Plasma-Bicarbonats liegen bei beiden Substanzen eindeutig im physiologischen Normbereich und unterscheiden sich mit $23,9 \pm 1,0$ mval/l für S und $23,0 \pm 0,9$ mval/l für F um fast ein mval/l.

Nach der Injektion erfolgt bei beiden Substanzen ein leichter Anstieg des Plasma-Bicarbonats, der jedoch auch nicht annähernd zu einem Verlassen des physiologischen Normbereichs führt. Während F bereits in der 6. min auf einen Höchstwert von $24,4 \pm 1,2$ mval/l angestiegen ist, erreicht S mit $25,1 \pm 2,0$ mval/l in der 10. min sein Maximum. Diesen Werten entspricht eine Zunahme des Plasma-Bicarbonats um $5,4 \pm 5,9$ % (S) bzw. $6,1 \pm 4,6$ % (F).

Das arithmetische Mittel der maximalen Plasma-Bicarbonat-Anstiege $\bar{x}_{\max}$ ergibt mit $25,3 \pm 1,9$ mval/l für S und $25,0 \pm 0,9$ mval/l für F keinen wesentlichen Unterschied zwischen beiden Substanzen. Diese Werte entsprechen einer Zunahme des Plasma-Bicarbonats um $5,9 \pm 5,3$ % (S) bzw. $9,0 \pm 4,3$ % (F). Als durchschnittlicher Zeitpunkt $t_{\max}$ errechnet sich für diese Maxima bei S ein Wert von $8,0 \pm 9,2$ min, bei F von $24,1 \pm 30,5$ min.

In der nun folgenden Phase des allmählichen Wiederabfalls des Plasma-Bicarbonats wird das Niveau der Ausgangswerte in der 60. min wieder erreicht, ohne daß dabei wesentliche Unterschiede zwischen beiden Substanzen auftreten würden. (Abb. 35 u. 36)

- Gruppe II:

Die Ausgangswerte des Plasma-Bicarbonats unterscheiden sich mit $23,8 \pm 1,5$ mval/l für S und $24,0 \pm 1,2$ mval/l für F praktisch nicht und liegen eindeutig im physiologischen Normbereich.

Nach der Injektion erfolgt bei beiden Substanzen ein leichter Anstieg des Plasma-Bicarbonats, der jedoch auch nicht annähernd zu einem Verlassen des physiologischen Normbereichs führt. Während F bereits in der 6. min mit $25,3 \pm 0,6$ mval/l auf einen Höchstwert angestiegen ist, erreicht S mit $25,0 \pm 0,8$ mval/l erst in der 20. min sein Maximum,

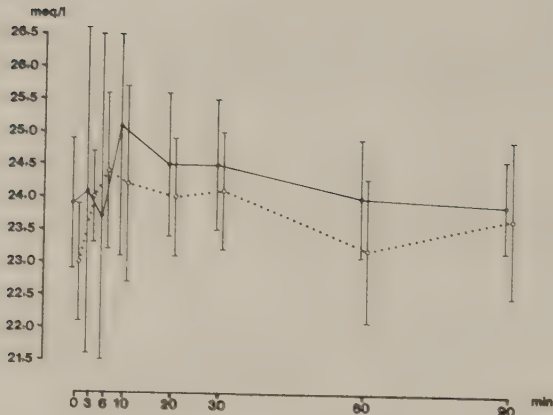


Abb. 35: Plasma-Bicarbonat (mval/l) nach i. v. Gabe von 0,025 mg/70 kg Sufentanil (durchgezogene Linie) und 0,25 mg/70 kg Fentanyl (unterbrochene Linie). n = 7

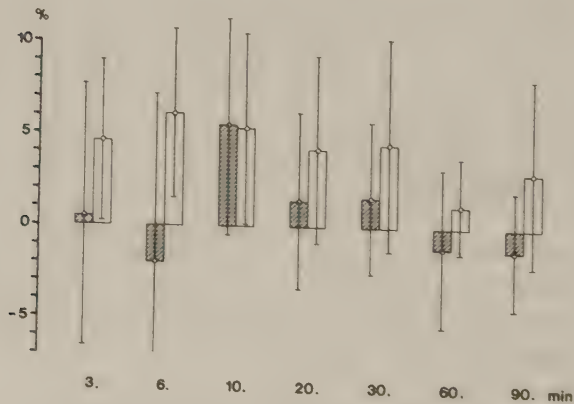


Abb. 36: Änderung des Plasma-Bicarbonats in % des Ausgangswertes nach i. v. Gabe von 0,025 mg/70 kg Sufentanil (schraffierte Fläche) und 0,25 mg/70 kg Fentanyl (weiße Fläche). n = 7

dessen Niveau allerdings schon in der 6. min erreicht wird. Diese Maxima liegen $5,0 \pm 3,4 \%$ (S) bzw. $5,6 \pm 3,5 \%$ (F) über den Ausgangswerten.

Das arithmetische Mittel der maximalen Plasma-Bicarbonat-Anstiege $\bar{x}_{\max}$ ergibt mit $25,3 \pm 0,8$ mval/l für S und $25,6 \pm 0,8$ mval/l für F keinen wesentlichen Unterschied zwischen beiden Substanzen. Diese Werte entsprechen einer Zunahme des Plasma-Bicarbonat um $6,5 \pm 3,5 \%$ (S) bzw. $6,7 \pm 2,8 \%$ (F). Als durchschnittlicher Zeitpunkt $t_{\max}$ errechnet sich für diese Maxima bei S ein Wert von $17,0 \pm 22,0$ min, bei F von $15,4 \pm 20,5$ min.

In der nun folgenden Phase des allmählichen Wiederabfalls des Plasmabicarbonats wird das Niveau der Ausgangswerte in der 60. min wieder erreicht, ohne daß dabei wesentliche Unterschiede zwischen beiden Substanzen auftreten würden. (Abb. 37 u. 38)

- Zusammenfassung:

Die Ausgangswerte des Plasma-Bicarbonats sind für S und F in beiden Serien praktisch gleich und liegen mit etwa 24 mval/l eindeutig im physiologischen Normbereich.

Nach der Injektion erfolgt bei beiden Substanzen in beiden Serien ein leichter Anstieg des Plasma-Bicarbonats, ohne daß dabei der physiologische Normbereich verlassen würde. Bei einem Anstieg des Plasma-Bicarbonats um etwa 1,3 mval/l unterscheiden sich die Maxima mit Werten um 25 mval/l bei beiden Substanzen praktisch nicht. Jedoch erreicht S nicht wie F bereits in der 6. min seinen Höchstwert, sondern erst um die 10. min.

In der Phase des allmählichen Wiederabfalls des Plasma-Bicarbonats wird von beiden Substanzen in beiden Serien in der 60. min das Niveau der Ausgangswerte erreicht, ohne daß

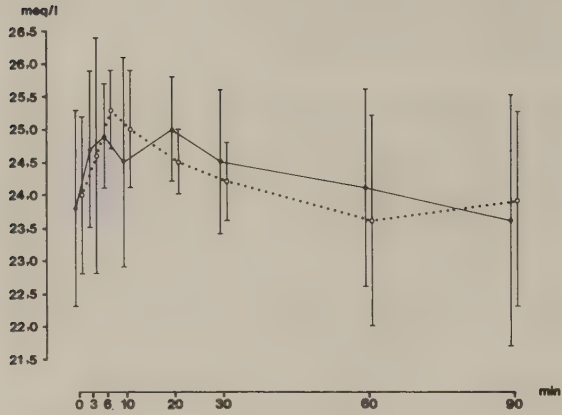


Abb. 37: Plasma-Bicarbonat (mval/l) nach i. v. Gabe von 0,015 mg/70 kg Sufentanil (durchgezogene Linie) und 0,15 mg/70 kg Fentanyl (unterbrochene Linie). $n = 5$

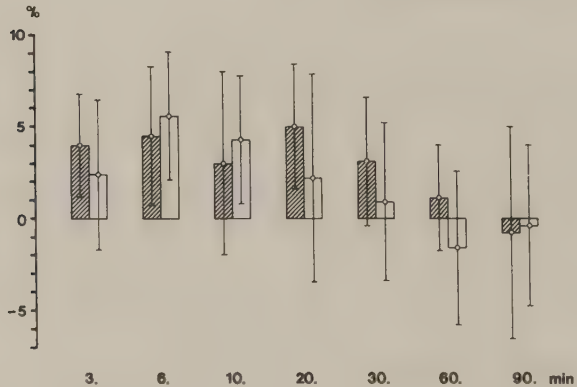


Abb. 38: Änderung des Plasma-Bicarbonats in % des Ausgangswertes nach i. v. Gabe von 0,015 mg/70 kg Sufentanil (schraffierte Fläche) und 0,15 mg/70 kg Fentanyl (weiße Fläche). $n = 5$

dabei wesentliche Unterschiede zwischen S und F auftreten würden.

Insgesamt läßt sich zwischen beiden Substanzen kein Unterschied in der Wirkungsstärke feststellen. Hinsichtlich des Wirkungsmaximums und des Wirkungsendes scheint S jedoch etwas verzögert zu wirken.

g. Das Standard-Bicarbonat

- Gruppe I:

Die Ausgangswerte des Standard-Bicarbonats unterscheiden sich mit $24,6 \pm 0,6$ mval/l für S und $23,9 \pm 0,9$ mval/l für F nicht wesentlich und liegen eindeutig im physiologischen Normbereich.

Nach der Injektion erfolgt bei beiden Substanzen ein leichter Abfall des Standard-Bicarbonats, der jedoch auch nicht annähernd zu einem Verlassen des physiologischen Normbereichs führt. Während F sich von der 10. min an auf dem Niveau des Tiefstwertes befindet, den es mit $23,0 \pm 1,2$ mval/l schließlich in der 60. min erreicht, fällt S in der 20. min mit $22,8 \pm 1,0$ mval/l auf sein Maximum ab. Diese Werte entsprechen einer Abnahme des Standard-Bicarbonats um $7,3 \pm 3,1$ % (S) bzw. $3,8 \pm 1,8$ % (F).

Das arithmetische Mittel der maximalen Standard-Bicarbonat-Abfälle ergibt mit $22,2 \pm 1,4$ mval/l für S und $22,6 \pm 1,1$ mval/l für F keinen wesentlichen Unterschied zwischen beiden Substanzen. Diese Werte entsprechen einer Abnahme des Standard-Bicarbonats um $9,6 \pm 4,3$ % (S) bzw. $5,7 \pm 2,3$ % (F). Als durchschnittlicher Zeitpunkt $t_{\max}$ errechnet sich für diese Maxima bei S ein Wert von $30,2 \pm 26,0$ min, bei F von $32,6 \pm 29,7$ min.

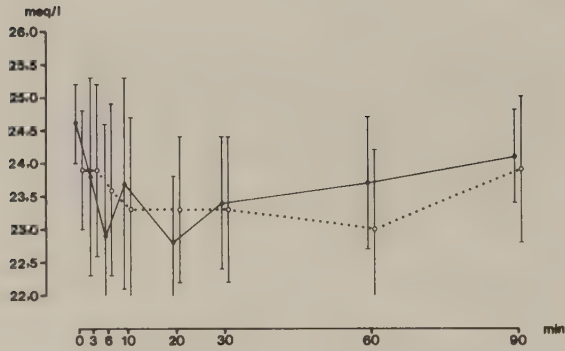


Abb. 39: Standard Bicarbonat (meq/l) nach i. v. Gabe von 0,025 mg/70 kg Sufentanil (durchgezogene Linie) und 0,25 mg/70 kg Fentanyl (unterbrochene Linie). n = 7

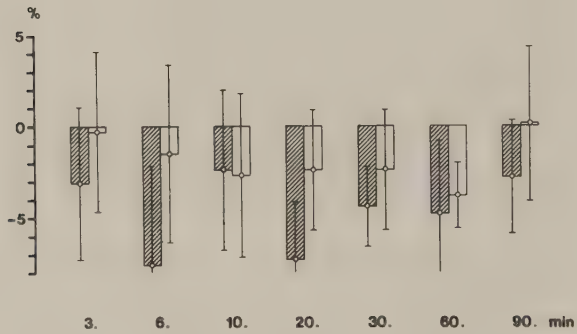


Abb. 40: Änderung des Standard-Bicarbonats in % des Ausgangswertes nach i. v. Gabe von 0,025 mg/70 kg Sufentanil (schraffierte Fläche) und 0,25 mg/70 kg Fentanyl (weiße Fläche). n = 7

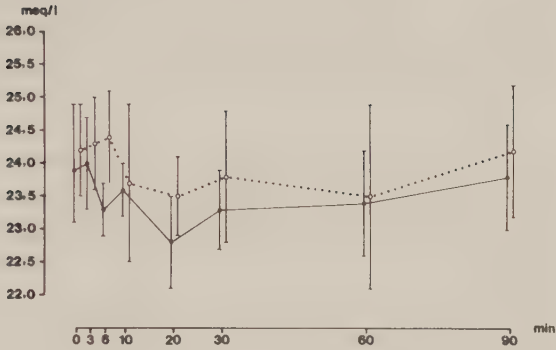


Abb. 41: Standard-Bicarbonat (mval/l) nach i. v. Gabe von 0,015 mg/70 kg Sufentanil (durchgezogene Linie) und 0,15 mg/70 kg Fentanyl (unterbrochene Linie). n = 5

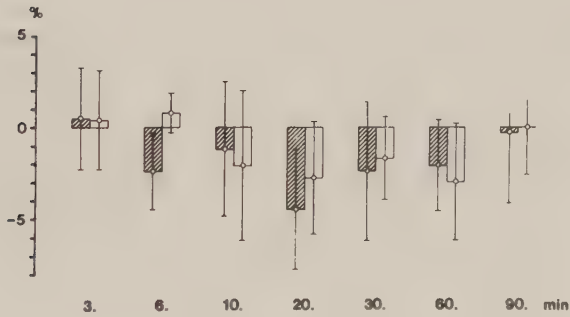


Abb. 42: Änderung des Standard-Bicarbonats in % des Ausgangswertes nach i. v. Gabe von 0,015 mg/70 kg Sufentanil (schraffierte Fläche) und 0,15 mg/70 kg Fentanyl (weiße Fläche). n = 5

In der nun folgenden Phase des Wiederanstiegs des Standard-Bicarbonats wird von beiden Substanzen in der 90. min das Niveau der Ausgangswerte wieder erreicht. (Abb. 39 u. 40)

- Gruppe II:

Die Ausgangswerte des Standard-Bicarbonats unterscheiden sich mit $23,9 \pm 1,0$ mval/l für S und $24,2 \pm 0,7$ mval/l für F praktisch nicht und liegen eindeutig im physiologischen Normbereich.

Nach der Injektion erfolgt bei beiden Substanzen ein leichter Abfall des Standard-Bicarbonats, der in der 20. min ein Maximum erreicht, ohne daß dabei auch nur annähernd der physiologische Normbereich unterschritten würde. Mit einem Wert von $22,8 \pm 0,7$ mval/l liegt S leicht unter dem Maximum von F mit $23,5 \pm 0,6$ mval/l, auf dessen Niveau F jedoch bis zur 60. min bleibt. Diese Werte entsprechen einer Abnahme des Standard-Bicarbonats um $4,5 \pm 3,3$ % (S) bzw. $2,8 \pm 3,1$ % (F).

Das arithmetische Mittel der maximalen Standard-Bicarbonat-Abfälle ergibt für S mit $22,7 \pm 0,6$ mval/l und F mit $22,9 \pm 1,0$ mval/l keinen wesentlichen Unterschied zwischen beiden Substanzen. Diese Werte entsprechen einer Abnahme des Standard-Bicarbonats um $5,0 \pm 2,6$ % (S) bzw. $5,4 \pm 2,4$ % (F). Als durchschnittlicher Zeitpunkt $t_{\max}$ errechnet sich für diese Maxima bei S ein Wert von $30,7 \pm 27,1$ min, bei F von $30,0 \pm 23,7$ min.

In der nun folgenden Phase des Wiederanstiegs des Standard-Bicarbonats wird von beiden Substanzen in der 90. min das Niveau der Ausgangswerte wieder erreicht. (Abb. 41 u. 42)

- Zusammenfassung:

Die Ausgangswerte des Standard-Bicarbonats sind für S und F in beiden Serien nicht wesentlich verschieden und liegen mit etwa 24 mval/l eindeutig im physiologischen Normbereich.

Nach der Injektion erfolgt bei beiden Substanzen in beiden Serien ein leichter Abfall des Standard-Bicarbonats, ohne daß dabei der physiologische Normbereich verlassen würde. Bei einem Abfall des Standard-Bicarbonats um etwa 1,2 mval/l unterscheiden sich die Maxima mit Werten um 23 mval/l bei beiden Substanzen praktisch nicht. Beide Substanzen erreichen den tiefsten Wert des Standard-Bicarbonats etwa um die 20. min, wobei jedoch das Niveau des Maximums bei S bereits um die 6. min erreicht wird und andererseits bei F bis etwa zur 60. min bestehen bleibt.

In der Phase des allmählichen Wiederanstiegs des Standard-Bicarbonats wird von beiden Substanzen in beiden Serien in der 90. min das Niveau der Ausgangswerte wieder erreicht, ohne daß dabei wesentliche Unterschiede zwischen S und F auftreten würden.

Insgesamt läßt sich zwischen beiden Substanzen kein wesentlicher Unterschied in der Wirkungsstärke feststellen. Hinsichtlich des Wirkungsmaximums und des Wirkungsendes scheint F jedoch etwas verzögert zu wirken.

h. Der Base-Excess

- Gruppe I:

Die Ausgangswerte des Base-Excess unterscheiden sich mit $+ 0,2 \pm 0,7$ mval/l für S und $- 0,6 \pm 0,9$ mval/l für F um fast 1 mval/l. Beide liegen jedoch eindeutig im physiolo-

gischen Normbereich.

Nach der Injektion erfolgt bei beiden Substanzen eine Zunahme des Basendefizits, die jedoch auch nicht annähernd zu einem Verlassen des physiologischen Normbereichs führt. Während F bis zur 60. min auf einen Tiefstwert von $-1,6 \pm 1,3$ mval/l abfällt, befindet sich S bereits in der 6. min. auf dem Niveau des Maximums, das es mit $-1,8 \pm 1,2$ mval/l in der 20. min schließlich erreicht.

Das arithmetische Mittel der maximalen Basendefizit-Zunahmen ergibt für S mit $-2,6 \pm 1,8$ mval/l einen etwas höheren Wert als für F mit $-2,1 \pm 1,2$ mval/l. Als durchschnittlicher Zeitpunkt $t_{\max}$ errechnet sich für diese Maxima bei S ein Wert von $29,1 \pm 27,7$ min, bei F von $39,1 \pm 32,2$ min.

In der nun folgenden Phase der Wiederabnahme des Basendefizits werden von beiden Substanzen die Ausgangswerte praktisch wieder erreicht. (Abb. 43)

- Gruppe II:

Die Ausgangswerte des Base-Excess unterscheiden sich mit $-0,5 \pm 1,2$ mval/l für S und $-0,3 \pm 0,7$ mval/l für F praktisch nicht und liegen eindeutig im physiologischen Normbereich.

Nach der Injektion erfolgt bei beiden Substanzen eine Zunahme des Basendefizits, ohne daß dabei der physiologische Normbereich verlassen würde. Während F in der 20. min und 60. min mit $-1,0 \pm 0,6$ mval/l bzw. $-1,0 \pm 1,7$ mval/l auf einen Tiefstwert abfällt, erreicht S mit $-1,7 \pm 0,7$ mval/l nur in der 20. min ein Maximum.

Das arithmetische Mittel der maximalen Basendefizit-Zunahmen unterscheidet sich mit $-1,8 \pm 0,6$ mval/l für S und

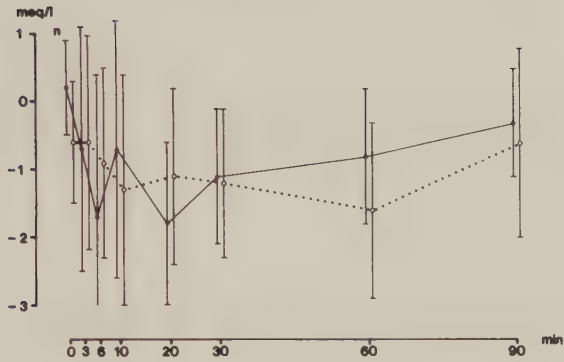


Abb. 43: Base Excess (mval/l) nach i. v. Gabe von 0,025 mg/70 kg Sufentanil (durchgezogene Linie) und 0,25 mg/70 kg Fentanyl (unterbrochene Linie). n = 7

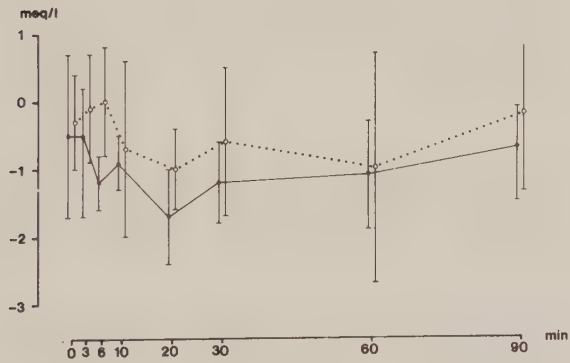


Abb. 44: Base Excess (mval/l) nach i. v. Gabe von 0,015 mg/70 kg Sufentanil (durchgezogene Linie) und 0,15 mg/70 kg Fentanyl (unterbrochene Linie). n = 5

- $1,7 \pm 1,1$ mval/l für F praktisch nicht. Als durchschnittlicher Zeitpunkt $t_{\max}$ errechnet sich für diese Maxima bei S ein Wert von $30,7 \pm 27,1$ min, bei F von $30,0 \pm 23,7$ min.

In der nun folgenden Phase der Wiederabnahme des Basendefizits werden von beiden Substanzen die Ausgangswerte praktisch wieder erreicht. (Abb. 44)

- Zusammenfassung:

Die Ausgangswerte des Base-Excess sind für S und F in beiden Serien nicht wesentlich verschieden und liegen mit Werten um $-0,3$ mval/l eindeutig im physiologischen Normbereich.

Nach der Injektion erfolgt bei beiden Substanzen in beiden Serien eine leichte Zunahme des Basendefizits, ohne daß dabei der physiologische Normbereich verlassen würde. Bei einer Zunahme des Basendefizits um etwa $1,6$ mval/l bei S und $0,9$ mval/l bei F unterscheiden sich die Maxima beider Substanzen nur geringfügig. S weist bereits in der 20. min das größte Basendefizit auf, F hingegen erst später, etwa um die 60. min.

In der Phase der Wiederabnahme des Basendefizits werden von beiden Substanzen in beiden Serien in der 90. min die Ausgangswerte praktisch wieder erreicht, ohne daß dabei wesentliche Unterschiede zwischen S und F auftreten würden.

Insgesamt läßt sich zwischen beiden Substanzen kein wesentlicher Unterschied im Ausmaß der Zunahme des Basendefizits feststellen, jedoch scheint F seine maximale Wirkung später zu entfalten.

V. DISKUSSION

Eine Durchsicht der entsprechenden Literatur hat gezeigt, daß es eine große Zahl von Untersuchungen über morphinähnliche Pharmaka einschließlich Fentanyl gibt. Dabei handelt es sich jedoch fast ausschließlich um klinische Studien. Die Ergebnisse dieser Arbeiten zeigen also nicht die alleinige Wirkung der zu untersuchenden Pharmaka, sondern sind beeinflußt durch den Krankheitszustand der in der Untersuchung erfaßten Menschen, die in der Regel noch zusätzlich durch einen operativen Eingriff belastet wurden und eine Reihe anderer Medikamente erhielten. Zudem besteht noch aus anderen methodischen Gründen praktisch kaum eine direkte Vergleichbarkeit der gewonnenen Daten. (13)

Hiermit soll nun nicht die Berechtigung klinischer Studien in Frage gestellt, sondern nur deren Problematik aufgezeigt werden. Andererseits ergibt sich daraus auch die Bedeutung des Versuchs, möglichst unbeeinflußt von unkontrollierbaren Faktoren und unter annähernd reproduzierbaren Bedingungen ein neues Medikament wie Sufentanil mit einem alt bewährten Präparat wie Fentanyl hinsichtlich der so wichtigen atemdepressiven Opiatwirkung direkt zu vergleichen.

Die bereits beschriebenen eigenen Untersuchungen ergaben für beide Substanzen eine deutliche Atemdepression, wie sie auch von anderen Opiaten her bekannt ist.

Unmittelbar nach i.v.-Gabe erfolgt bei beiden Substanzen ein rascher Abfall der Atemfrequenz in Verbindung mit Störungen der Atemrhythmik und intermittierenden apnoischen Phasen. Die Abnahme der Atemfrequenz beträgt 30 - 40 % und erreicht in der 6. min bis 10. min mit Werten um 10 min^{-1} ihr Maximum. Gleichzeitig fällt der pO_2 um etwa 35 % auf Werte um 60 mmHg, und die Sauerstoffsättigung reduziert sich auf 85 - 90 %. Damit wird von beiden Substanzen ein

eindeutig hypoxämisches Stadium erreicht.

Diese Veränderungen korrelieren sehr gut mit den Ergebnissen der elektroenzephalographischen Untersuchungen, die für beide Substanzen um die 6. min einen maximalen sedierenden Effekt ergeben hatten. (43)

Während diese Parameter ihren Tiefstpunkt bereits überschritten haben und sich allmählich zu normalisieren beginnen, erreicht der $p\text{CO}_2$ erst in der 10. min bis 20. min mit einer Zunahme um etwa 20 % sein Maximum. Dies entspricht mit Werten von 45 - 50 mmHg dem Stadium einer leichten Hyperkapnie. Begleitet wird der $p\text{CO}_2$ -Anstieg von einem entsprechenden Abfall des pH-Wertes auf 7,30 - 7,35, der somit zu eindeutig unterhalb des physiologischen Normbereichs liegenden Werten führt, die einer leichten Azidose entsprechen.

Ursache der zeitlichen Dissoziation der Maxima der Atemfrequenz, des $p\text{O}_2$ und der Sauerstoffsättigung auf der einen, und des $p\text{CO}_2$ und des pH-Wertes auf der anderen Seite, könnte das Einsetzen des O_2 -Mangelantriebes sein.

Wie bereits an anderer Stelle ausgeführt wurde, wird die durch O_2 -Mangel bedingte Ventilationssteiferung über die peripheren arteriellen Chemorezeptoren vermittelt, während eine Erhöhung des $p\text{CO}_2$ und/oder ein Abfall des pH-Wertes in erster Linie über eine Einwirkung auf den Ort der zentralen Chemorezeption im Stammhirn zu vermehrter Atmung führt. Da die Opiate ihre atemdepressive Wirkung zentral über eine Beeinträchtigung des Atemzentrums entfalten, aber das Atemzentrum selbst bei vollständiger Lähmung der Reaktion auf CO_2 noch auf Afferenzen aus den peripheren Chemorezeptoren reagieren kann, bietet sich die folgende Erklärung an: Nach der Applikation der Substanz kommt es sehr rasch zu einer zentralen Ventilationsminderung, in deren

Folge die Atemfrequenz, der pO_2 und die Sauerstoffsättigung sehr schnell und stark abfallen. Der pCO_2 steigt nicht deshalb weniger schnell, weil die CO_2 -Chemorezeption weniger betroffen wäre, sondern deshalb, weil durch die Verknüpfung des pCO_2 mit den Puffersystemen des Säure-Basen-Haushalts ein wesentlich größeres Reservoir für CO_2 vorhanden ist, das zunächst ausgleichend und dämpfend wirkt. Bis sich nun der pCO_2 entsprechend dem tatsächlichen Ausmaß der Atemdepression erhöht hat, hat bereits die Wirkung des O_2 -Mangelantriebs eingesetzt, der nun seinerseits zu einer relativen Verminderung und Verlangsamung der CO_2 -Akkumulation führt, während bei der Atemfrequenz, dem pO_2 und der Sauerstoffsättigung bereits eine rückläufige Entwicklung eingetreten ist.

Alle bisher behandelten Parameter ergeben eine deutliche Tendenz zu einer stärkeren Wirksamkeit von Sufentanil im angewandten Dosierungsverhältnis von 1 : 10. Dies ist umso wichtiger, als es sich dabei -mit Ausnahme der Sauerstoffsättigung- um direkt gemessene Größen handelt. Ihre Bestätigung findet diese Tendenz auch in den Ergebnissen der elektroenzephalographischen Untersuchungen, die eine stärkere hypnotische Wirksamkeit von Sufentanil ergeben hatten.

Welchen Anteil die stärkere hypnotische Wirkung an der stärkeren atemdepressiven Wirkung hat, läßt sich nicht beurteilen, es ist jedoch, wie bereits früher ausgeführt wurde, bekannt, daß einer Sedierung ebenso wie Schlaf eine eigenständige atemdepressive Wirkung zukommt. Jedenfalls zeigte sich auch bei den eigenen Untersuchungen das bekannte Phänomen, daß eine Verminderung der Sedierung durch Weckreize vorübergehend zu einer vermehrten Atemtätigkeit führt.

Zwischen den verschiedenen Dosierungen von Sufentanil und Fentanyl in Gruppe I und II zeigte sich keine eindeutige

Dosis-Wirkungsbeziehung, da in Gruppe I zum Schutze der Versuchspersonen Weckreize gegeben werden mußten, die den Versuchsablauf unkontrolliert beeinflussten. Insgesamt fand sich jedoch bei beiden Substanzen in der höheren Dosierung die zu erwartende stärkere Wirkung angedeutet.

Mit der Abnahme des pH-Wertes steigt das Plasma-Bicarbonat um etwa 6 % an. Auch wenn diese Veränderungen insgesamt nur sehr gering sind, so ergibt sich daraus doch das Bild einer nicht kompensierten respiratorischen Azidose.

Andererseits zeigt sich jedoch zwischen der 20. min und der 60. min auch eine Abnahme des Standard-Bicarbonats sowie eine Zunahme des Basendefizits. So gering diese Veränderungen auch sind, sind sie möglicherweise doch Ausdruck einer metabolischen Komponente der Azidose, die durch eine Zunahme anaerober Stoffwechselvorgänge während der Phase absoluter und relativer Hypoxämie bedingt sein könnte.

Sieht man vom pH-Wert ab, bei dem sich eine stärkere Wirkung von Sufentanil abzeichnet, so sind die Veränderungen der anderen Parameter des Säure-Basen-Haushalts zu gering, als daß sich daraus Unterschiede zwischen den beiden Substanzen ableiten ließen.

Nach Erreichen des Wirkungsmaximums schließt sich bei beiden Substanzen eine längere Phase der Erholung an. Diese führt im allgemeinen bis spätestens zur 90. min wieder zu den Ausgangswerten zurück. Für Sufentanil deutet sich dabei eine etwas längere Wirkungsdauer an. Dieser Unterschied ist jedoch nicht eindeutig und bei allen Parametern durchgehend vorhanden. Ebenso wie das tendenziell etwas später liegende Wirkungsmaximum wäre dieses Phänomen bei prinzipiell gleichem Wirkungsmechanismus beider Substanzen einfach durch die größere Wirksamkeit von Sufentanil zu erklären.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

1. Sufentanil und Fentanyl zeigen beide das typische Bild der Atemdepression. Es kommt zu einer Verminderung der Atemfrequenz, einer Abnahme des Sauerstoff-Partialdruckes und der Sauerstoffsättigung, einem Anstieg des Kohlendioxid-Partialdruckes und einem Abfallen des pH-Wertes. Diese Veränderungen führen vorübergehend deutlich zu außerhalb des physiologischen Normbereichs liegenden Werten. Der Säure-Basen-Haushalt wird im Sinne einer respiratorischen Azidose verändert, ohne daß dabei jedoch bei den sekundären Größen wie Plasma-Bicarbonat, Standard-Bicarbonat und Base-Excess wesentliche Abweichungen auftreten würden.
2. Die Wirkung der beiden Substanzen tritt innerhalb weniger Minuten ein, und führt rasch zu einem Wirkungsmaximum. Deutliche Effekte zeigen sich vor allem in der ersten halben Stunde. Die Erholungsphase mit weitgehender Rückkehr zu den Ausgangswerten endet nach etwa 1 - 1,5 Stunden.
3. Für Sufentanil ergibt sich im Vergleich zu Fentanyl eine deutliche Tendenz zu einer stärkeren Wirksamkeit. Eindeutige Unterschiede hinsichtlich des Wirkungsverlaufs lassen sich nicht feststellen, jedoch gibt es gewisse Hinweise auf eine leichte Verzögerung des Wirkungsmaximums und des Wirkungsendes bei Sufentanil.
4. Die Ergebnisse der blutgasanalytischen Untersuchungen stimmen gut überein mit denen der elektroenzephalographischen Untersuchungen. Insbesondere zeigt sich, daß die stärkere atemdepressive Wirkung von Sufentanil mit einer stärkeren hypnotischen Wirkung parallel geht.
5. Da Sufentanil und Fentanyl bei einem Dosierungsverhältnis von 1 : 10 nicht äquieffektiv sind, wäre um Fentanyl

durch Sufentanil wirkungsgleich zu substituieren, ein mit etwa 1 : 12 geringfügig höheres Dosierungsverhältnis zu wählen.

VII. TABELLEN

Atemfrequenz

	Gruppe I		Gruppe II	
	S	F	S	F
leer	16,3 $\pm$ 3,0	15,4 $\pm$ 3,0	14,6 $\pm$ 3,6	14,5 $\pm$ 4,1
3.min	10,9 $\pm$ 3,5	11,2 $\pm$ 4,2	10,1 $\pm$ 2,6	10,7 $\pm$ 1,3
6.min	9,6 $\pm$ 3,7	11,1 $\pm$ 2,8	9,4 $\pm$ 2,8	10,2 $\pm$ 2,8
10.min	8,9 $\pm$ 3,1	10,8 $\pm$ 3,6	9,9 $\pm$ 1,5	10,3 $\pm$ 2,8
20.min	10,9 $\pm$ 2,0	11,2 $\pm$ 3,0	10,8 $\pm$ 1,9	10,9 $\pm$ 2,7
30.min	11,6 $\pm$ 1,9	11,8 $\pm$ 3,1	11,9 $\pm$ 2,4	11,7 $\pm$ 2,9
60.min	12,9 $\pm$ 2,0	12,8 $\pm$ 2,3	12,0 $\pm$ 2,0	12,6 $\pm$ 2,8
90.min	14,2 $\pm$ 2,0	13,2 $\pm$ 2,0	11,9 $\pm$ 2,8	13,3 $\pm$ 3,2

Atemfrequenz in % des Ausgangswertes

	Gruppe I		Gruppe II	
	S	F	S	F
3.min	-33,5 $\pm$ 18,0	-26,4 $\pm$ 24,6	-29,5 $\pm$ 14,3	-21,2 $\pm$ 25,0
6.min	-42,3 $\pm$ 17,5	-25,2 $\pm$ 26,1	-35,0 $\pm$ 9,5	-28,7 $\pm$ 11,5
10.min	-44,7 $\pm$ 18,6	-26,2 $\pm$ 30,1	-30,2 $\pm$ 11,0	-28,3 $\pm$ 10,2
20.min	-32,6 $\pm$ 9,5	-25,2 $\pm$ 22,2	-24,0 $\pm$ 14,1	-24,1 $\pm$ 7,2
30.min	-28,0 $\pm$ 10,9	-23,7 $\pm$ 12,3	-16,7 $\pm$ 9,2	-18,2 $\pm$ 7,4
60.min	-20,6 $\pm$ 9,8	-16,5 $\pm$ 8,7	-15,7 $\pm$ 9,6	-11,1 $\pm$ 9,7
90.min	-11,9 $\pm$ 12,5	-13,5 $\pm$ 9,5	-16,4 $\pm$ 16,1	-6,5 $\pm$ 10,6

Sauerstoff-Partialdruck' pO₂

	Gruppe I		Gruppe II	
	S	F	S	F
leer	95,4 ± 10,8	95,0 ± 5,4	93,2 ± 9,2	91,2 ± 8,7
3.min	69,1 ± 11,0	69,9 ± 22,9	65,6 ± 4,0	69,8 ± 16,0
6.min	62,9 ± 14,6	62,7 ± 18,5	58,0 ± 9,7	63,4 ± 9,0
10.min	63,1 ± 10,8	67,7 ± 10,6	61,8 ± 19,8	69,6 ± 8,1
20.min	81,0 ± 10,3	85,1 ± 7,4	78,6 ± 13,1	84,6 ± 1,5
30.min	85,0 ± 3,1	84,4 ± 4,9	82,0 ± 7,6	86,8 ± 5,8
60.min	92,3 ± 6,5	97,8 ± 8,2	91,6 ± 4,7	92,6 ± 6,0
90.min	94,2 ± 3,8	91,6 ± 5,9	95,8 ± 5,4	88,8 ± 7,3

Sauerstoff-Partialdruck in % des Ausgangswertes

	Gruppe I		Gruppe II	
	S	F	S	F
3.min	-27,6 ± 8,6	-27,3 ± 19,7	-29,0 ± 9,1	-24,1 ± 11,9
6.min	-34,2 ± 12,7	-34,7 ± 15,7	-37,1 ± 12,5	-30,5 ± 7,9
10.min	-32,2 ± 17,1	-28,8 ± 9,7	-31,0 ± 22,8	-21,7 ± 1,4
20.min	-16,2 ± 16,1	-10,3 ± 6,2	-15,3 ± 14,5	-7,1 ± 5,1
30.min	-12,8 ± 6,5	-11,1 ± 3,8	-11,6 ± 9,0	1,6 ± 6,9
60.min	-5,1 ± 11,4	+2,3 ± 3,0	-0,8 ± 12,2	+1,9 ± 11,1
90.min	-3,5 ± 6,8	-3,6 ± 3,2	+3,5 ± 11,5	-2,5 ± 4,7

Kohlendioxid-Partialdruck $p\text{CO}_2$

	Gruppe I		Gruppe II	
	S	F	S	F
leer	39,7 $\pm$ 2,9	38,0 $\pm$ 2,7	41,4 $\pm$ 3,4	41,4 $\pm$ 3,4
3.min	42,7 $\pm$ 5,2	42,9 $\pm$ 4,8	45,6 $\pm$ 3,2	43,8 $\pm$ 5,9
6.min	44,9 $\pm$ 5,4	45,1 $\pm$ 4,4	48,4 $\pm$ 2,6	47,0 $\pm$ 2,3
10.min	47,7 $\pm$ 4,5	45,7 $\pm$ 5,0	48,2 $\pm$ 3,8	47,0 $\pm$ 3,4
20.min	49,0 $\pm$ 3,0	43,7 $\pm$ 3,3	51,0 $\pm$ 3,7	46,4 $\pm$ 1,1
30.min	46,2 $\pm$ 1,7	44,6 $\pm$ 3,0	47,0 $\pm$ 4,2	43,8 $\pm$ 1,3
60.min	43,5 $\pm$ 1,4	41,7 $\pm$ 2,3	44,6 $\pm$ 3,6	42,4 $\pm$ 2,8
90.min	41,3 $\pm$ 1,8	40,7 $\pm$ 1,9	41,0 $\pm$ 5,8	40,4 $\pm$ 5,2

Kohlendioxid-Partialdruck in % des Ausgangswertes

	Gruppe I		Gruppe II	
	S	F	S	F
3.min	7,4 $\pm$ 8,9	12,7 $\pm$ 10,1	10,3 $\pm$ 4,5	5,4 $\pm$ 7,5
6.min	12,7 $\pm$ 7,8	18,7 $\pm$ 6,5	17,2 $\pm$ 4,5	13,9 $\pm$ 7,2
10.min	20,1 $\pm$ 5,5	20,1 $\pm$ 7,6	16,9 $\pm$ 10,9	13,7 $\pm$ 3,2
20.min	20,5 $\pm$ 6,0	15,2 $\pm$ 7,8	23,4 $\pm$ 6,3	12,7 $\pm$ 10,3
30.min	13,6 $\pm$ 4,7	17,6 $\pm$ 8,1	13,5 $\pm$ 1,4	6,5 $\pm$ 10,8
60.min	7,1 $\pm$ 5,1	10,9 $\pm$ 5,1	7,9 $\pm$ 5,4	2,8 $\pm$ 7,8
90.min	1,8 $\pm$ 6,4	7,5 $\pm$ 7,0	-0,9 $\pm$ 11,9	-2,2 $\pm$ 12,0

pH-Wert

	Gruppe I		Gruppe II	
	S	F	S	F
leer	7,40 (42/39)	7,40 (43/38)	7,38 (40/36)	7,39 (40/37)
3.min	7,37 (39/35)	7,37 (42/32)	7,36 (37/34)	7,37 (41/34)
6.min	7,34 (36/33)	7,35 (39/32)	7,33 (34/32)	7,35 (37/34)
10.min	7,34 (37/31)	7,35 (39/30)	7,33 (34/31)	7,35 (38/32)
20.min	7,32 (34/30)	7,35 (38/32)	7,31 (33/29)	7,34 (36/33)
30.min	7,34 (36/33)	7,35 (38/32)	7,34 (36/32)	7,36 (38/34)
60.min	7,36 (38/35)	7,36 (39/34)	7,35 (37/34)	7,37 (40/34)
90.min	7,38 (40/37)	7,38 (40/36)	7,38 (41/35)	7,39 (43/36)

 H^+ -Ionen-Konzentration in % des Ausgangswertes

	Gruppe I		Gruppe II	
	S	F	S	F
3.min	7,9 $\pm$ 4,4	7,8 $\pm$ 8,0	6,2 $\pm$ 4,0	2,9 $\pm$ 4,5
6.min	14,8 $\pm$ 3,4	12,0 $\pm$ 6,1	12,2 $\pm$ 3,6	7,7 $\pm$ 3,2
10.min	13,4 $\pm$ 3,9	14,2 $\pm$ 6,5	13,4 $\pm$ 5,9	9,2 $\pm$ 4,1
20.min	19,3 $\pm$ 2,8	12,6 $\pm$ 1,1	17,6 $\pm$ 5,8	10,2 $\pm$ 4,6
30.min	12,6 $\pm$ 2,6	13,1 $\pm$ 2,7	10,3 $\pm$ 4,6	5,4 $\pm$ 7,0
60.min	9,3 $\pm$ 4,8	10,7 $\pm$ 2,2	6,7 $\pm$ 3,2	4,4 $\pm$ 7,3
90.min	4,4 $\pm$ 5,3	5,6 $\pm$ 4,8	-0,2 $\pm$ 8,3	-1,9 $\pm$ 9,0

Sauerstoffsättigung SO_2 %

	Gruppe I		Gruppe II	
	S	F	S	F
leer	96,8 $\pm$ 0,4	97,0 $\pm$ 0,6	96,6 $\pm$ 1,3	96,6 $\pm$ 1,3
3.min	91,3 $\pm$ 3,0	89,6 $\pm$ 6,9	90,8 $\pm$ 1,8	91,0 $\pm$ 6,1
6.min	88,3 $\pm$ 4,9	86,4 $\pm$ 9,9	85,6 $\pm$ 6,2	89,2 $\pm$ 4,0
10.min	88,4 $\pm$ 7,3	90,1 $\pm$ 4,6	85,4 $\pm$ 8,5	91,4 $\pm$ 3,0
20.min	93,2 $\pm$ 2,6	94,8 $\pm$ 1,5	92,4 $\pm$ 3,7	94,4 $\pm$ 1,3
30.min	94,8 $\pm$ 0,8	95,0 $\pm$ 1,1	94,0 $\pm$ 1,6	95,0 $\pm$ 1,2
60.min	96,3 $\pm$ 0,8	97,0 $\pm$ 0,7	95,6 $\pm$ 0,5	96,4 $\pm$ 1,5
90.min	96,7 $\pm$ 0,8	96,5 $\pm$ 0,8	96,8 $\pm$ 0,8	96,2 $\pm$ 1,1

Sauerstoffsättigung in % des Ausgangswertes

	Gruppe I		Gruppe II	
	S	F	S	F
3.min	-5,7 $\pm$ 2,9	-7,7 $\pm$ 6,8	-6,0 $\pm$ 2,3	-5,8 $\pm$ 5,4
6.min	-9,8 $\pm$ 4,6	-10,9 $\pm$ 9,9	-11,3 $\pm$ 6,6	-7,7 $\pm$ 3,2
10.min	-6,0 $\pm$ 3,1	-6,5 $\pm$ 5,4	-11,6 $\pm$ 9,0	-5,4 $\pm$ 1,9
20.min	-3,1 $\pm$ 2,0	-2,4 $\pm$ 1,3	-4,3 $\pm$ 3,7	-2,3 $\pm$ 0,9
30.min	-2,1 $\pm$ 0,7	-2,2 $\pm$ 1,0	-2,7 $\pm$ 1,7	-1,6 $\pm$ 1,2
60.min	-0,6 $\pm$ 0,9	-0,2 $\pm$ 0,4	-1,0 $\pm$ 1,6	-0,2 $\pm$ 1,4
90.min	-0,4 $\pm$ 0,9	-0,7 $\pm$ 0,5	+0,2 $\pm$ 1,7	-0,4 $\pm$ 0,9

Plasma-Bicarbonat

	Gruppe I		Gruppe II	
	S	F	S	F
leer	23,9 $\pm$ 1,0	23,0 $\pm$ 0,9	23,8 $\pm$ 1,5	24,0 $\pm$ 1,2
3.min	24,1 $\pm$ 2,5	24,0 $\pm$ 0,7	24,7 $\pm$ 1,2	24,6 $\pm$ 1,8
6.min	23,7 $\pm$ 2,7	24,4 $\pm$ 1,2	24,9 $\pm$ 0,8	25,3 $\pm$ 0,6
10.min	25,1 $\pm$ 2,0	24,2 $\pm$ 1,5	24,5 $\pm$ 1,6	25,0 $\pm$ 0,9
20.min	24,5 $\pm$ 1,1	24,0 $\pm$ 0,9	25,0 $\pm$ 0,8	24,5 $\pm$ 0,5
30.min	24,5 $\pm$ 1,0	24,1 $\pm$ 0,9	24,5 $\pm$ 1,1	24,2 $\pm$ 0,6
60.min	24,0 $\pm$ 0,9	23,2 $\pm$ 1,1	24,1 $\pm$ 1,5	23,6 $\pm$ 1,6
90.min	23,9 $\pm$ 0,7	23,7 $\pm$ 1,2	23,6 $\pm$ 1,9	23,9 $\pm$ 1,6

Plasma-Bicarbonat in % des Ausgangswertes

	Gruppe I		Gruppe II	
	S	F	S	F
3.min	+0,5 $\pm$ 7,1	+4,6 $\pm$ 4,4	+4,0 $\pm$ 2,8	+2,4 $\pm$ 4,1
6.min	-2,0 $\pm$ 9,2	+6,1 $\pm$ 4,6	+4,5 $\pm$ 3,8	+5,6 $\pm$ 3,5
10.min	+5,4 $\pm$ 5,9	+5,3 $\pm$ 5,2	+3,0 $\pm$ 5,0	+4,3 $\pm$ 3,5
20.min	+1,4 $\pm$ 4,8	+4,2 $\pm$ 5,1	+5,0 $\pm$ 3,4	+2,2 $\pm$ 5,7
30.min	+1,6 $\pm$ 4,1	+4,5 $\pm$ 5,8	+3,1 $\pm$ 3,5	+0,9 $\pm$ 4,3
60.min	-1,1 $\pm$ 4,3	+1,2 $\pm$ 2,6	+1,1 $\pm$ 2,9	-1,6 $\pm$ 4,2
90.min	-1,2 $\pm$ 3,2	+3,0 $\pm$ 5,1	-0,8 $\pm$ 5,8	-0,4 $\pm$ 4,4

Standard-Bicarbonat

	Gruppe I		Gruppe II	
leer	$24,6 \pm 0,6$	$23,9 \pm 0,9$	$23,9 \pm 1,0$	$24,2 \pm 0,7$
3.min	$23,8 \pm 1,5$	$23,9 \pm 1,3$	$24,0 \pm 0,7$	$24,3 \pm 0,7$
6.min	$22,9 \pm 1,7$	$23,6 \pm 1,3$	$23,3 \pm 0,4$	$24,4 \pm 0,7$
10.min	$23,7 \pm 1,6$	$23,3 \pm 1,4$	$23,6 \pm 0,4$	$23,7 \pm 1,2$
20.min	$22,8 \pm 1,0$	$23,3 \pm 1,1$	$22,8 \pm 0,7$	$23,5 \pm 0,6$
30.min	$23,4 \pm 1,0$	$23,3 \pm 1,1$	$23,3 \pm 0,6$	$23,8 \pm 1,0$
60.min	$23,7 \pm 1,0$	$23,0 \pm 1,2$	$23,4 \pm 0,8$	$23,5 \pm 1,4$
90.min	$24,1 \pm 0,7$	$23,9 \pm 1,1$	$23,8 \pm 0,8$	$24,2 \pm 1,0$

Standard-Bicarbonat in % des Ausgangswertes

	Gruppe I		Gruppe II	
	S	F	S	F
3.min	$-3,1 \pm 4,2$	$-0,3 \pm 4,4$	$+0,5 \pm 2,8$	$+0,4 \pm 2,7$
6.min	$-7,0 \pm 5,5$	$-1,5 \pm 4,9$	$-2,4 \pm 2,1$	$+0,8 \pm 1,1$
10.min	$-2,4 \pm 4,4$	$-2,7 \pm 4,5$	$-1,2 \pm 3,7$	$-2,4 \pm 4,1$
20.min	$-7,3 \pm 3,1$	$-2,4 \pm 3,3$	$-4,5 \pm 3,3$	$-2,8 \pm 3,1$
30.min	$-4,4 \pm 2,2$	$-2,4 \pm 3,3$	$-2,4 \pm 3,8$	$-1,7 \pm 2,3$
60.min	$-4,8 \pm 4,0$	$-3,8 \pm 1,8$	$-2,1 \pm 2,5$	$-3,0 \pm 3,2$
90.min	$-2,8 \pm 3,1$	$+0,1 \pm 4,2$	$-0,3 \pm 3,9$	$0 \pm 2,6$

Base-Excess

	Gruppe I		Gruppe II	
	S	F	S	F
leer	$+0,2 \pm 0,7$	$-0,6 \pm 0,9$	$-0,5 \pm 1,2$	$-0,3 \pm 0,7$
3.min	$-0,7 \pm 1,8$	$-0,6 \pm 1,6$	$-0,5 \pm 0,7$	$-0,1 \pm 0,8$
6.min	$-1,7 \pm 2,1$	$-0,9 \pm 1,4$	$-1,2 \pm 0,4$	$0 \pm 0,8$
10.min	$-0,7 \pm 1,9$	$-1,3 \pm 1,7$	$-0,9 \pm 0,4$	$-0,7 \pm 1,3$
20.min	$-1,8 \pm 1,2$	$-1,1 \pm 1,3$	$-1,7 \pm 0,7$	$-1,0 \pm 0,6$
30.min	$-1,1 \pm 1,0$	$-1,2 \pm 1,1$	$-1,2 \pm 0,6$	$-0,6 \pm 1,1$
60.min	$-0,8 \pm 1,0$	$-1,6 \pm 1,3$	$-1,1 \pm 0,8$	$-1,0 \pm 1,7$
90.min	$-0,3 \pm 0,8$	$-0,6 \pm 1,4$	$-0,7 \pm 0,8$	$-0,2 \pm 1,2$

Mittelwert der Zeiten der einzelnen Maxima ($t_{\max}$)

	Gruppe I		Gruppe II	
	S	F	S	F
AF	$9,1 \pm 5,1$	$13,1 \pm 11,9$	$7,0 \pm 3,0$	$10,4 \pm 11,3$
pO ₂	$7,7 \pm 2,1$	$6,3 \pm 2,9$	$7,5 \pm 2,9$	$4,8 \pm 1,6$
pCO ₂	$15,0 \pm 5,5$	$15,8 \pm 9,6$	$18,0 \pm 4,5$	$12,7 \pm 5,9$
pH	$14,6 \pm 6,9$	$13,2 \pm 8,5$	$18,0 \pm 4,5$	$18,3 \pm 7,5$
SO ₂	$7,5 \pm 2,1$	$9,3 \pm 8,8$	$8,0 \pm 2,2$	$5,6 \pm 2,9$
Pl.Bic.	$8,0 \pm 9,2$	$24,1 \pm 30,5$	$17,0 \pm 22,0$	$15,4 \pm 20,5$
St.Bic.	$30,2 \pm 26,0$	$32,6 \pm 29,7$	$30,7 \pm 27,1$	$30,0 \pm 23,7$
BE	$29,1 \pm 27,7$	$39,1 \pm 32,2$	$30,7 \pm 27,1$	$30,0 \pm 23,7$

Mittelwert der maximalen Abweichungen vom Ausgangswert unabhängig vom Zeitpunkt der Messung ($\bar{x}_{\max}$)

	Gruppe I		Gruppe II	
	S	F	S	F
AF	$8,2 \pm 3,3$ (-49,8%)	$8,8 \pm 3,7$ (-41,1%)	$8,7 \pm 2,0$ (-38,9%)	$9,0 \pm 1,7$ (-35,8%)
PO_2	$54,3 \pm 7,8$ (-42,3%)	$57,0 \pm 13,7$ (-40,5%)	$54,6 \pm 9,2$ (-40,8%)	$60,8 \pm 7,6$ (-33,3%)
pCO_2	$50,7 \pm 2,0$ (+24,6%)	$47,0 \pm 3,5$ (+23,8%)	$51,6 \pm 2,6$ (+25,0%)	$48,2 \pm 1,6$ (+16,9%)
pH	7,32 7,30-7,34 (+19,8%)	7,34 7,31-7,37 (+16,8%)	7,31 7,30-7,32 (+18,7%)	7,33 7,32-7,35 (+12,7%)
SO_2	$84,6 \pm 9,4$ (-10,7%)	$84,6 \pm 5,9$ (-12,9%)	$83,6 \pm 6,2$ (-13,4%)	$88,0 \pm 4,4$ (-8,9%)
Pl.Bic.	$25,3 \pm 1,9$ (+5,9%)	$25,0 \pm 0,9$ (+9,0%)	$25,3 \pm 0,8$ (+6,5%)	$25,6 \pm 0,8$ (+6,7%)
St.Bic.	$22,2 \pm 1,4$ (-9,6%)	$22,6 \pm 1,1$ (-5,7%)	$22,7 \pm 0,6$ (-5,0%)	$22,9 \pm 1,0$ (-5,4%)
BE	$-2,6 \pm 1,8$	$-2,1 \pm 1,2$	$-1,8 \pm 0,6$	$-1,7 \pm 1,1$

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 L.D. Becker, B.A. Paulson, R.D. Miller, J.W. Severinghaus, E.J. Eger: Biphasic respiratory depression after fentanyl-droperidol or fentanyl alone used to supplement nitrous-oxide anesthesia
Anesthesiology 44, 291 (1976)

- 2 J.W. Bellville, W.S. Howland, J.C. Seed, R.W. Houde: The effect of sleep on the respiratory response to carbon dioxide
Anesthesiology 5, 628 (1959)

- 3 H. Benzer, J. Brunner, J. Lempert, F. Muhar: Neuroleptanalgesie und Atmung. Atemmechanische und blutgasanalytische Untersuchungen
Anaesthesist 7, 189 (1967)

- 4 H. Benzer, F. Muhar, H. Pall: Zur Frage der bronchokonstriktorischen Wirkung von Fentanyl
Anaesthesist 10, 321 (1968)

- 5 W.F.M. van Bever, C.J.E. Niemegeers, K.H.L. Schellekens, P.A.J. Janssen: N-4-Substituted 1-(2-Arylethyl)-4-piperidinyl-N-phenylpropanamides, a novel series of extremely potent analgesics with unusually high safety margin
Arzneim. Forsch. 8, 1548 (1976)

- 6 J.B. Brückner, W. Hess, E. Schweichel, J. Wilde: Comparison of the cardiovascular and respiratory effects of fentatienyl and fentanyl
VI th World Congress of Anesthesiology, Mexico, Mexico-City, April 24 - 31, 1976

- 7 F.C. Colpaert, C.J.E. Niemegeers, P.A.J. Janssen, J.M. van Ree: Narcotic cueing properties of intraventricularly administered sufentanil, fentanyl, morphine and met-enkephalin
Europ. J. Pharm. 47, 115 (1978)

- 8 G. Corssen, T.H. de Kornfeld: Comparison of the respiratory depressant effects of phentanyl, phentanyl and dehydrobenzperidol and morphine
Anesthesiology 2, 213 (1966)

- 9 B. von Cube, H.J. Teschemacher, A. Herz, R. Hess: Permeation morphinartig wirksamer Substanzen an den Ort der antinociceptiven Wirkung im Gehirn in Abhängigkeit ihrer Lipoidlöslichkeit nach intravenöser und nach intraventrikulärer Applikation
Naunyn - Schmiedeberg's Arch. Pharmak. 265, 455 (1970)

- 10 H.W. Davenport: Säure-Basen-Regulation
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1973

- 11 J.J. Downes, R.A. Kemp, C.J. Lambertsen: The magnitude and duration of respiratory depression due to fentanyl and meperidine in man
J. Pharmacol. exp. Ther. 3, 416 (1967)

- 12 J. Dubois-Primo, J. Geens- Bastenier, C. Genicot: The use of fentanyl and sulfentanil (R 30730) for analgesic anesthesia during cardiac surgery with extracorporeal circulation: a double-blind study
VI th World Congress of Anesthesiology, Mexico, Mexico-City, April 24 - 31, 1976

- 13 J.E. Eckenhoff, S.R. Oech: The effects of narcotics and antagonists upon respiration and circulation in man
Clin. Pharmacol. Ther. 4, 483 (1960)

- 14 J. Edmonds-Seal, C. Prys-Roberts: Pharmacology of drugs used in neuroleptanalgesia
Brit. J. Anaesth. 42, 207 (1970)
- 15 G. Ehrhart, H. Ruschig: Arzneimittel Bd. 1
Verlag Chemie, Weinheim-Bergstr., 1972
- 16 J. Eisele: Fentanyl concentration and distribution in man
VI th World Congress of Anesthesiology, Mexico,
Mexico-City, April 24 - 31, 1976
- 17 E. Etschenberg: Anästhesie mit Droperidol und Fentanyl
Ed. Cantor, Aulendorf, 1973
- 18 J.S. Finch, T.J. de Kornfeld: Clinical investigation of analgesic potency and respiratory depressant properties of fentanyl
J. clin. Pharm. 7, 46 (1967)
- 19 W. Forth, D. Henschler, W. Rummel: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Bibliograph. Inst. Mannheim/Wien/Zürich, B.I. Wissenschaftsverlag, 1975
- 20 W.H. Forrest, J.W. Bellville: The effect of sleep plus morphine on the respiratory response to carbon dioxide
Anesthesiology 2, 137 (1964)
- 21 E. Freye: Die Anwendung hoher Dosen von Fentanyl und Naloxone in der Anaesthesie
Anaesthesist 24, 145 (1975)
- 22 K. Fukushima, T.Sato, H. Nakao: Blood histamine levels following the intravenous administration of various narcotics in man

VI th World Congress of Anesthesiology, Mexico,
Mexico-City, April 24 - 31, 1976

- 23 J.F. Gardocki, J. Yelnosky: A study of some of the
pharmacologic actions of fentanyl citrate
Tox. appl. Pharm. 6, 48 (1964)
- 24 C. Geisler, H.D. Rost: Zur Problematik eines "Normwer-
tes" für den arteriellen Sauerstoffdruck
Med. Welt 2, 49 (1971)
- 25 L.S. Goodman, A. Gillman: The pharmacological basis of
therapeutics
Macsuikan Publishing Co. INC, New York, 1975
- 26 C.W. Gorodetzky, W.R. Martin: A comparison of fentanyl,
droperidol and morphine
Clin. Pharmacol. Ther. 6, 731 (1965)
- 27 A. Habermehl: Normalverteilung
Deut. Ärzteblatt 16, 1083 (1979)
- 28 P. Hamer, D. Heitman: Möglichkeiten und Grenzen der
Neuroleptanalgesie
Anaesth. Inform. 4, 116 (1975)
- 29 Hennig: Klinische Laboratoriumsdiagnostik
Verlag Urban u. Schwarzenberg, München/Berlin/Wien,
1966
- 30 W.F. Henschel: Erste klinische Erfahrungen mit Sulfen-
tanil
VI th World Congress of Anesthesiology, Mexico,
Mexico-City, April 24 - 31, 1976

- 31 R. Hess, A. Herz, K. Friedel: Pharmacokinetics of fentanyl in rabbits in view of the importance for limiting the effect
J. Pharmacol. exp. Ther. 3, 474 (1971)
- 32 R. Hess, G. Stiebler, A. Herz: Pharmacokinetics of fentanyl in man and the rabbit
Europ. J. clin. Pharm. 3, 137 (1972)
- 33 R. Huch, H. Huch: Transcutane Überwachung des arteriellen pO_2 in der Anaesthesie. Einsatzfähigkeit der Methode am Beispiel von Kurzsnarkosen
Anaesthesist 23, 181 (1974)
- 34 P.A.J. Janssen: A review of the chemical features associated with strong morphine-like activity
Brit. J. Anaesth. 34, 260 (1962)
- 35 P.A.J. Janssen, C.J.H. Niemegeers, J.G.H. Dony: The inhibitory effect of fentanyl and other morphinelike analgesics on the warm water induced tail withdrawal reflex in rats
Arzneim. Forsch. 6, 502 (1963)
- 36 Z. Kalenda, H.H. Scheijground: Anaesthesia with sulfentanyl-analgesia in carotid and vertebral arteriography. A comparison with fentanyl
Anaesthesist 25, 380 (1976)
- 37 Z. Kalenda, H.H. Scheijground: R 30730 (Sulfentanil) in neuroanaesthesia
VI th World Congress of Anesthesiology, Mexico, Mexico-City, April 24 - 31, 1976
- 38 B. Kay, G. Rolly: Duration of action of analgesic supplements to anaesthetics. A double-blind comparison

son between morphine, fentanyl and sulfentanil
Acta Anaesth. Belg. 1, 25 (1977)

- 39 A. Koenig: Klinische Erfahrungen mit R 30730 Janssen
in der ophthalmologischen Anaesthesie
Prakt. Anaesth. 12, 228 (1977)

- 40 R. Krebs: Die Pharmakologie von Dehydrobenzperidol
und Fentanyl
Internat. Neuroleptanalgesie Symposium, Bad Reichen-
hall, 23. - 27. Jan. 1974

- 41 S. Kubicki, G. Freund, F.W. Henschel, M. Schoppen-
horst: Fentanyl und Sulfentanil im elektroenzepha-
lographischen Vergleich
Anaesthesist 26, 333 (1977)

- 42 H.P. Kuemmerle, E.R. Garrett, K.H. Spitzzy: Klinische
Pharmakologie und Pharmakotherapie
Verlag Urban u. Schwarzenberg, München/Berlin/Wien,
1976

- 43 J. Kugler, B. Grote, M. Laub, A. Doenicke, E. Dick:
Die hypnotische Wirkung von Fentanyl und Sufentanil
Anaesthesist 26, 343 (1977)

- 44 H.H. Loeschcke: Beziehungen zwischen CO₂ und Atmung
Anaesthesist 2, 38 (1960)

- 45 J.D. Morrison: Studies of drugs given before anaesthe-
sia XXII: Phenoperidine and fentanyl, alone and in
combination with droperidol
Brit. J. Anaesth. 42, 119 (1970)

- 46 J.D. Morrison, W.B. Loan, J.W. Dundee, S.A. Mc Dowell,
S.S. Brown: Studies of drugs given before anaesthesia

- XVIII: The synthetic opiates
 Brit. J. Anaesth. 41, 987 (1969)
- 47 C.J.E. Niemegeers, K.H.L. Schellekens, W.F.M. van Bever, P.A.J. Janssen: Sufentanil, a very potent and extremely safe intravenous morphine-like compound in mice, rats and dogs
 Arzneimittel. Forsch. 8, 1551 (1976)
 - 48 M. Nijssen-Karelse, Z. Kalenda, H.W. Scheijground: Fentanyl and fentatienil (R 30730) in general anaesthesia: a clinical comparison
 Eastern European Congress of Anesthesiology, Budapest, Sept. 1975
 - 49 C. N. Papadopoulos, A.S. Keats: Specific and nonspecific antagonism of morphine-induced respiratory depression
 Anesthesiology 1, 86 (1962)
 - 50 J. Piiper, H.P. Koepchen: Atmung, in Gauer, Kramer, Jung, Physiologie des Menschen Bd. 6
 Verlag Urban u. Schwarzenberg, München/Berlin/Wien, 1972
 - 51 C. Prys-Roberts, G.R. Kelman: The influence of drugs used in neuroleptanalgesia on cardiovascular and ventilatory function
 Brit. J. Anaesth. 39, 134 (1967)
 - 52 H. Ritzow: Über den atemdepressorischen Effekt von Morphin und Fentanyl und seine Beeinflussbarkeit durch Morphinantagonisten
 Anaesthesist 22, 425 (1973)
 - 53 E.D. Robin, R.D. Whaley, C.H. Crumpound, D.M. Travis:

- Alveolar gas tensions, pulmonary ventilation and blood pH during physiologic sleep in normal subjects
J. clin. Invest. 37, 981 (1958)
- 54 A. Romagnoli: Duration of action of fentanyl
Anesthesiology 5, 568 (1973)
 - 55 E. Rügheimer, D. Heitman: Die Neuroleptanalgesie. Bilanz einer Methode
Internat. Neuroleptanalgesie Symposium, Bad Reichenhall, 23. - 27. Jan. 1974
 - 56 R. Samayoa de León: Clinical use of fentanyl (R 30730) in sequential analgesic anesthesia
VI th World Congress of Anesthesiology, Mexico, Mexico-City, April 24 - 31, 1976
 - 57 W. Siegenthaler: Klinische Pathophysiologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1976
 - 58 R. Schulz: Körper-eigene Opiate - Endorphine
Deut. Ärzteblatt 40, 2255 (1978)
 - 59 E.S. Siker, B. Wolfson, W.D. Stewart, H.E. Cicarelli: The effects of fentanyl and droperidol, alone and in combination on pain thresholds in human volunteers
Anesthesiology 4, 834 (1968)
 - 60 R.K. Stoelting, P.S. Gibbs, C.W. Creasser, C. Peterson: Hemodynamic and ventilatory responses to fentanyl, fentanyl-droperidol and nitrous oxide in patients with acquired valvular heart disease
Anesthesiology 3, 319 (1975)
 - 61 B. Truniger: Wasser- und Elektrolythaushalt
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974

- 62 J. van de Walle, P. Lauwers, H. Adriaensen: Double-blind comparison of fentanyl and sulfentanil in anaesthesia
Acta Anaesth. Belg. 3, 129 (1976)
- 63 K. Überla: Biomathematik
Institut für Medizinische Informationsverarbeitung,
Statistik und Biomathematik der Universität München,
Sommer-Semester 1974

IX. ANHANG

Herrn Prof. Dr. A. Doenicke
gilt mein Dank für die Überlassung des Themas
und die stets gewährte Unterstützung.

Herrn Dr. B. Grote
danke ich herzlich für seine vielen hilfreichen Hinweise
und Ratschläge und die große praktische Unterstützung
während der Versuche.

Lebenslauf

Am 12. März 1951 wurde ich als erstes Kind des Ingenieurs Josef Pfaffinger und seiner Frau Martha in München geboren.

Ab 1957 besuchte ich die Volksschule in Puchheim bei München und wechselte 1961 auf das Humanistische Gymnasium München-Pasing über, wo ich 1970 das Abitur ablegte.

Im WS 1970/71 begann ich an der Ludwig Maximilian Universität in München das Studium der Medizin. Dort legte ich auch im Winter 1976 erfolgreich die Ärztliche Prüfung ab.

Nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit wurde mir im Mai 1978 die Approbation als Arzt erteilt.

Seit Oktober 1978 bin ich als Assistenzarzt am Stadtkrankenhaus Memmingen tätig.

